

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Ahmed Zabana de Relizane
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER
Dans le cadre de la décision 008 : Diplôme Institution Economique

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé

**Développement de solutions naturelles pour la prévention et le
traitement des lithiases urinaires et vésiculaires**

Présenté par :

Mlle : BENMERKHI Hayet

Mlle : DAHAMI Zohra

Devant les membres de jury :

Président : Dr AROUSSI Abdelkrim

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Encadrante : Dr MELLALI Sarah

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Co-Encadrante : Dr SBAHI Khayra

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Examinatrice : Dr OUIS Miryam

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Représentant de l'incubateur : Dr BELHAMRA Zineb

Maître de conférences(A) (U. Relizane)

Année universitaire : 2024/2025

Remerciement

*À Dieu Tout-Puissant,
Pour Ta grâce infinie qui nous a donné santé, patience et persévérance,
Pour avoir illuminé notre chemin et fortifié notre volonté,
C'est à Toi que revient toute reconnaissance pour l'aboutissement de ce travail.*

*À notre **famille**, notre premier sanctuaire,
À nos parents, dont l'amour inconditionnel fut notre rempart,
À nos frères et sœurs, compagnons fidèles de chaque épreuve,
Votre soutien silencieux et vos sacrifices ont été le terreau de notre réussite.*

*À nos guides académiques,
À Dr **Mellali Sarah** et Dr **Sebahri Khayra**,
Nos encadrantes dévouées, dont l'expertise, la patience et la rigueur scientifique
Ont transformé chaque obstacle en opportunité d'apprentissage.
Votre disponibilité et vos conseils éclairés ont donné son essence à ce mémoire.*

*Aux membres éminents de notre jury,
À Dr **Aroussi A.**, nous sommes honorés par votre présidence,
Votre érudition et vos précieuses orientations ont enrichi ce travail.*

*À Dr **Belhamra Z.**, membre de l'incubateur,
Nos remerciements pour votre engagement, vos conseils avisés
Et votre soutien tout au long de cette aventure scientifique.*

*À Dr **Ouis Miryam**,
Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté d'examiner ce travail Et
d'y apporter votre regard expert et constructif.*

Dédicace

À moi-même,

*Pour les efforts, les nuits studieuses et la persévérance qui
m'ont permis de mener ce projet à bien*

À ma chère famille,

*Pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux et
votre soutien sans faille.*

Vous êtes ma force et ma raison d'avancer.

Ce mémoire est le fruit de notre chemin partagé

Zahra

Dédicace

À ma mère,

Mon premier professeur, mon plus grand amour.

Tes bras m'ont portée, ton cœur m'a guidée.

Ce diplôme est le nôtre ;

À mes amies « hanaa » et mes proches,

Votre présence a été un cadeau précieux.

*Merci pour votre soutien, vos rires et votre réconfort dans les
moments de doute.*

À mes encadrantes, Dr. Mellali Sarah et Dr. Sebahi Khayra,

*Votre guidance, votre patience et vos précieux conseils ont
éclairé mon chemin.*

Ce mémoire est le fruit de votre soutien et de votre expertise.

Hayet

Résumé

Dans cette étude, nous avons évalué *in vitro* l'efficacité de *Silybum marianum* L., *Citrus limon* L. et *Zizyphus lotus* L. sur la dissolution des calculs biliaires et urinaires.

Notre protocole a reposé sur l'analyse de calculs biliaires cholestéroliques et de calculs urinaires de type cystine. Ces calculs ont été immergés dans des solutions d'infusion des plantes pendant une période de 8 semaines (calculs biliaires) et 7 semaines (calculs urinaires), avec une solution de chlorure de sodium utilisée comme témoin. Les variations de masse ont été mesurées pour évaluer l'efficacité de dissolution. Parallèlement, nous avons quantifié leurs teneurs en polyphénols, flavonoïdes, et évalué leur pouvoir antioxydant.

Les résultats ont montré des différences d'efficacité selon le type de calcul. Pour les calculs urinaires, *S. marianum* a provoqué une dissolution complète après 7 semaines, tandis que *Z. lotus* présentait une action notable mais moins marquée. En revanche, pour les calculs biliaires, *Z. lotus* et *C. limon* se sont révélés significativement plus efficaces que *S. marianum*, avec une réduction importante de la masse des calculs.

L'analyse phytochimique a révélé que *Z. lotus* possédait la teneur la plus élevée en polyphénols totaux (23,58 mg EAG/mL), ce qui explique en partie son activité antioxydante ($IC_{50} = 8,61 \mu\text{g/mL}$). *C. limon*, et particulièrement son huile essentielle, a démontré l'activité antioxydante la plus puissante ($IC_{50} = 1,53 \mu\text{g/mL}$). Quant à *S. marianum*, sa richesse en flavonoïdes (2,30 mg CEQ/mL) et en silymarine lui confère une activité antioxydante remarquable ($IC_{50} = 7,04 \mu\text{g/mL}$) ainsi que des propriétés hépatoprotectrices.

Les contrôles microbiologiques ont confirmé l'absence totale de contaminants dans tous les extraits testés, attestant à la fois de la qualité du procédé d'extraction et des propriétés antimicrobiennes intrinsèques des plantes étudiées.

Cette étude révèle le potentiel thérapeutique de ces trois plantes dans le traitement des lithiases, avec des mécanismes d'action complémentaires selon le type de calcul. Leurs propriétés ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement de nouvelles approches phytothérapeutiques dans la prise en charge des pathologies lithiasiques, tout en confirmant la valeur thérapeutique des médecines traditionnelles à base de plantes.

Mots clés : Calculs biliaires, calculs urinaires, Dissolution, *Silybum marianum* L., *Citrus limon* L., *Zizyphus lotus* L.

Abstract

This study evaluated the in vitro efficacy of *Silybum marianum* L., *Citrus limon* L., and *Zizyphus lotus* L. on the dissolution of biliary and urinary stones.

The protocol involved analyzing cholesterol gallstones and cystine urinary stones, which were immersed in plant infusion solutions for 8 weeks (biliary stones) and 7 weeks (urinary stones), with a sodium chloride solution as control. Mass variations were measured to assess dissolution efficacy. Simultaneously, we quantified their polyphenol, flavonoid, and evaluated their antioxidant capacity.

Results revealed efficacy differences depending on stone type. For urinary stones, *S. marianum* induced complete dissolution after 7 weeks, while *Z. lotus* showed notable but less marked activity. Conversely, for biliary stones, *Z. lotus* and *C. limon* were significantly more effective than *S. marianum*, with substantial mass reduction.

Phytochemical analysis showed *Z. lotus* had the highest total polyphenol content (23.58 mg GAE/mL), explaining its antioxidant activity ($IC_{50} = 8.61 \mu\text{g/mL}$). *C. limon*, particularly its essential oil, demonstrated the strongest antioxidant power ($IC_{50} = 1.53 \mu\text{g/mL}$). *S. marianum*, rich in flavonoids (2.30 mg CE/mL) and silymarin, exhibited remarkable antioxidant activity ($IC_{50} = 7.04 \mu\text{g/mL}$) and hepatoprotective properties.

Microbiological controls confirmed the absence of contaminants in all extracts, validating both extraction quality and the plants' intrinsic antimicrobial properties.

This study reveals the therapeutic potential of these three plants for lithiasis treatment, with complementary mechanisms of action depending on stone type. Their properties open new perspectives for developing innovative phytotherapeutic approaches to lithiasis management, while confirming the therapeutic value of traditional plant-based medicine.

Keywords: Gallstones, urinary stones, dissolution, *Silybum marianum*, *Citrus limon*, *Zizyphus lotus* L.

ملخص

في هذه الدراسة، قمنا بتقييم فعالية نباتات السلبين المريمي (*Silybum marianum*) والليمون (*Citrus limon* L.) والنبق (*Zizyphus lotus* L.) في إذابة الحصوات المرارية والبولية مخبرياً. اعتمد بروتوكول البحث على تحليل حصوات مرارية كولسترولية وحصوات بولية سيستينية، حيث تم غمرها في محاليل نباتية لمدة 8 أسابيع للحصوات المرارية و7 أسابيع للحصوات البولية، باستخدام محلول كلوريد الصوديوم كعينة ضابطة. تم قياس التغير في الكتلة لتقييم فعالية الإذابة، بالإضافة إلى قياس محتوى البوليفينولات والفلافونويدات وتقييم النشاط المضاد للأكسدة.

أظهرت النتائج اختلافات كبيرة في الفعالية حسب نوع الحصوة. بالنسبة للحصوات البولية، حقق السلبين المريمي إذابة كاملة بعد 7 أسابيع، بينما أظهر النبق تأثيراً ملحوظاً ولكن أقل وضوحاً. أما بالنسبة للحصوات المرارية، فقد تفوق النبق والليمون بشكل كبير على السلبين المريمي في تقليل كتلة الحصوات.

كشف التحليل الكيميائي النباتي أن النبق يحتوي على أعلى نسبة من البوليفينولات الكلية (23.58 مغ مكافئ حمض الغاليك/مل)، مما يفسر نشاطه المضاد للأكسدة ($IC_{50}=8.61$ ميكروغرام/مل)، بينما أظهر زيت الليمون العطري أقوى نشاط مضاد للأكسدة ($IC_{50}=1.53$ ميكروغرام/مل). أما السلبين المريمي (*S. marianum*)، فغناه بالفلافونويدات (2.30 ملغ مكافئ الكاتيشين/مل) والسليمارين يمنحه نشاطاً مضاداً للأكسدة ملحوظاً ($IC_{50}=7.04$ ميكروغرام/مل) بالإضافة إلى خصائصه الواقية للكبد.

أكدت الفحوصات الميكروبيولوجية خلو جميع المستخلصات من الملوثات، مما يدل على جودة عملية الاستخلاص والخصائص المضادة للميكروبات في النباتات المدروسة.

تكشف هذه الدراسة عن الإمكانيات العلاجية الواعدة لهذه النباتات الثلاث في علاج الحصوات، بآليات عمل متكاملة حسب نوع الحصوة. كما تفتح خصائصها الآمنة والفعالة آفاقاً جديدة لتطوير علاجات نباتية مبتكرة لإدارة الأمراض الحصوية، مع تأكيد القيمة العلاجية للطب التقليدي القائم على النباتات.

الكلمات المفتاحية: الحصوات المرارية، الحصوات البولية، الإذابة، السلبين المريمي، الليمون، النبق.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

1. Introduction générale	1
Chapitre 01	2
1. Définition des calculs rénaux	3
2. Données épidémiologiques sur la lithiase urinaire	3
3. Anatomie et physiologie des reins	4
3.1. L'anatomie des reins	4
3.2. Physiologie rénale	6
4. Les types des calculs rénaux	7
5. Mécanisme de formation des calculs urinaires	9
6. Causes et facteurs de risque des calculs urinaires	9
7. Les symptômes	11
8. Les complications	11
8.1. Complications aiguës	11
8.2. Complications chroniques et rares	12
9. Diagnostic	12
Chapitre 02	14
1. Définition	15
2. Anatomie et physiologie de la vésicule biliaire	15
2.1. Structure anatomique	15
2.2. Physiologie de la vésicule biliaire	16
3. Types et composition des calculs biliaires	16
3.1. Types de calculs biliaires	16
3.2. Composition chimique	17
4. Epidémiologie	17
5. Mécanisme de formation des calculs biliaires	17
6. Causes et facteurs de risque	18
6.1. Facteurs génétiques et démographiques	18
6.2. Troubles métaboliques	18
6.3. Facteurs liés au mode de vie	19
7. Symptômes de la lithiase biliaire :	19
8. Complications de la lithiase biliaire	19

9. Diagnostic de la lithiase biliaire	20
Usage traditionnel des plantes anti-lithiasiques	21
1. Utilisation des plantes médicinales dans le traitement des calculs	22
2. Mécanisme d'action pharmacologique	23
2.1. Mécanismes anti-inflammatoires	23
2.2. Activité antioxydante	23
3. Effets des plantes médicinales sur la dissolution et la prévention des calculs	24
3.1. Action des plantes médicinales sur les calculs rénaux	24
3.2. Action des plantes médicinales sur les calculs biliaires	24
4. Critères de sélection des plantes étudiées.....	24
4.1. Chardon-marie.....	24
4.2. Le jujube	25
4.3. Le citron.....	26
5. Les méthodes d'extraction.....	26
6. Les principales formes galéniques	27
Matériel et méthodes.....	29
1. Objectif.....	30
2. Type et cadre d'étude <i>in vitro</i>	30
3. Contexte expérimental	30
4. Préparation des extraits des plantes	30
4.1. Préparation des matériaux végétaux	30
4.2. L'étude <i>in vitro</i>	31
4.3. Dosages et évaluation des activités antioxydants	31
4.4. Le calcul du rendement des extraits.....	31
5. Les analyses des calculs biliaires et rénaux	31
5.1. Origine des calculs biliaires utilisés.....	31
6. L'étude de l'activité antioxydante en utilisant le DPPH	33
6.1. Principe.....	33
6.2. Mode opératoire.....	33
7. Dosage de polyphénols.....	34
7.1. Principe.....	34
8. Dosages des flavonoïdes.....	36
8.1. Principe.....	36
8.2. Mode opératoire.....	36
9. Analyses microbiologiques.....	37
Résultats et discussion	39
1. Résultat du l'analyse du calcul biliaire.....	40
2. Résultats du l'analyse des calculs rénaux	41
L'analyse du calcul rénaux par FTIR a révélé la présence d'un calcul urinaire de type cystine pure (Figure 20).	41
3. Résultat de l'étude <i>in vitro</i>	42

3.1.	Evaluation de changement et la perte de la masse des calculs biliaires	42
3.2.	Evaluation de changement et la perte de la masse des calculs urinaires	42
4.	Les analyses phytochimiques :.....	43
5.	Résultats de l'analyse de contamination :	47
Conclusion générale		49
Références bibliographiques		50
Annexes		58
Guide start-up		67

Liste des abréviations

DPPH : 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle (radical libre utilisé pour évaluer l'activité antioxydante)

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines (analyse diagnostique des infections urinaires)

FTIR : Spectroscopie à Transformée de Fourier Infrarouge (technique d'analyse des structures moléculaires)

G : Gramme (unité de masse)

IC50 : Concentration Inhibitrice à 50%

IMC : Indice de Masse Corporelle (poids/taille², en kg/m²)

ML : Millilitre (unité de volume, 1/1000 de litre)

Mg : Milligramme (unité de masse, 1/1000 de gramme)

Mg CEQ/ml : Milligramme Équivalent Catéchine par millilitre d'extrait

Mg EAG/ml : Milligramme Equivalent Acide gallique /millilitre

% : Pourcentage (proportion pour 100 unités)

R : Rendement (efficacité d'un procédé, souvent en %)

µg/ml : Microgramme par millilitre (concentration massique, 1/1000 de mg/ml)

Liste des figures

Figure 1: Les calculs urinaires dans les reins (Ester et <i>al.</i> , 2022).....	3
Figure 2: les calculs urinaires dans les reins (Ester et al. 2022).....	3
Figure 3: Calcul d'oxalate de calcium (Daudon et <i>al.</i> , 2016).	7
Figure 4: Calcul d'acide urique (Daudon, 2016).....	7

Figure 5: Calcul de phosphates ammoniacaux magnésiens (struvite) (Pasek, 2013).....	8
Figure 6: Calcul de cystine (Palacin et <i>al.</i> , 2001).	8
Figure 7: Anatomie de la vésicule biliaire (Jean-pierre, 2010).....	15
Figure 8: La plante de chardon marie	24
Figure 9: <i>Ziziphus lotus L</i>	25
Figure 10: <i>Citrus limon</i>	26
Figure 11: Calculs biliaire utilisé.....	32
Figure 12: Calculs urinaire utilisé.....	32
Figure 13: Flacon contenant calculs avec l'extrait aqueux	32
Figure 14: Incubateur agitateur de type FAITHFUL	32
Figure 15: Séchage des calculs	33
Figure 16: Réduction du radical DPPH par un antioxydant.....	33
Figure 17: Protocole du dosage des composées phénoliques.....	35
Figure 18: Protocole du dosage des composées flavonoïdes	37
Figure 19: Profil du spectre du calcul de cholestérols réalisé à l'aide du FTIR.....	40
Figure 20: Calcul de cholestérol	40
Figure 21: Profil du spectre du calcul de cystine réalisé à l'aide du FTIR.	41
Figure 22: Calculs de cystine	41
Figure 23: Variations de la masse des calculs biliaires en présence des extraits de citron, chardon-marie et <i>Ziziphus lotus</i>	Erreur ! Signet non défini.
Figure 24: Variations de la masse des calculs rénaux en présence des extraits de chardon-marie et <i>Ziziphus L</i> ...	Erreur ! Signet non défini.
Figure 25: L'activité antioxydante de chardon	45
Figure 26: L'activité antioxydante de <i>Ziziphus lotus</i>	46
Figure 27: L'activité antioxydante de citron.....	47
Figure 28: Absence de croissance des <i>Enterobacter</i> sur milieu MACCONKEY	47
Figure 29: Absence de croissance des <i>E. coli</i> sur milieu GN	47
Figure 30: Absence de croissance de <i>Salmonella</i> sur le milieu HEKTOEN	48
Figure 31: Absence de croissance des germes aérobies sur le milieu PCA	48
Figure 32: Absence de croissance de Levures et moisissures sur le milieu PDA.....	48
Figure 33: Absence de croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> sur le milieu CHAPMAN.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1:Tableau de classification de <i>Silybum marianum</i> L.....	25
Tableau 2:Tableau de classification de <i>Ziziphus lotus</i> L	25
Tableau 3:Classification de <i>Citrus limon</i> L	26
Tableau 4:Critères microbiologiques à rechercher dans les compléments alimentaires à base des plantes médicinales	38
Tableau 5:Tableau des plantes utilisées et leur effet anti-lithiasique.....	43
Tableau 6:Les résultats des tests phytochimiques réalisées	44

1. Introduction générale

La lithiase urinaire, communément appelée calculs rénaux, est une affection courante caractérisée par la formation d'agrégats cristallins dans les voies urinaires, qui touche jusqu'à 20 % de la population mondiale (**Fedorowicz et al., 2024**). Cette affection est influencée par divers facteurs, notamment l'âge, le sexe, le régime alimentaire et des problèmes de santé sous-jacents tels que l'obésité et le diabète (**Alathel et al., 2024**). Les symptômes peuvent aller d'une douleur aiguë à des complications telles qu'une obstruction urinaire et une infection. Il est essentiel de comprendre l'épidémiologie, les facteurs de risque et les options de traitement pour une prise en charge efficace.

De même, La lithiase biliaire, est un trouble gastro-intestinal fréquent caractérisé par la formation de calculs (majoritairement de cholestérol, 75 % des cas) dans la vésicule biliaire, résultant d'un déséquilibre entre facteurs de nucléation cristalline et agents solubilisant (**Portincasa et al., 2006**). Touchant jusqu'à 20 % des Européens et plus de 20 millions d'Américains (**Demidowicz et al., 2023.Vargas, 2024**). Bien que souvent asymptomatique, cette pathologie peut entraîner des complications sévères (cholécystite, pancréatite) nécessitant une prise en charge chirurgicale (chirurgie laparoscopique) dans 20% des cas (**Shabanzadeh et al., 2016**). Face à ces défis thérapeutiques, les recherches actuelles visent à développer de nouvelles approches pharmacologiques et préventives d'origine naturelle, ciblant les facteurs de risque métaboliques (**Wang et al., 2018**)

Dans ce contexte, les plantes médicinales, utilisées depuis l'Antiquité, représentent une piste prometteuse. Leur efficacité et leur sécurité sont aujourd'hui validées par des études scientifiques (**Sen et al., 2010 ; Nabavi et al., 2016**). Également, leurs principes actifs présentent des effets bénéfiques multiples avec moins d'effets secondaires que les médicaments synthétiques (**Hu et al., 2013 ; Gurney et al., 2014**). Aujourd'hui, les scientifiques étudient leurs mécanismes d'action pour développer des traitements innovants (**Nabavi et al., 2016**). L'objectif de notre projet était de développer des solutions innovantes à base de plantes médicinales, notamment *Silybum marianum*, *Citrus limon L.* et *Zizyphus lotus L.*, pour la prévention et la dissolution des calculs biliaires et urinaires. Dans cette étude, nous avons quantifié les teneurs en polyphénols totaux et flavonoïdes totaux de ces plantes, tout en évaluant leur activité antioxydante afin de caractériser leurs propriétés thérapeutiques potentielles.

Chapitre 01

La lithiase urinaire

1. Définition des calculs rénaux

Un calcul rénal, aussi appelé dans le milieu médical « lithiase », correspond littéralement à une « pierre » (Livingstone *et al.*, 2006). Ces cristaux, qui se développent principalement dans les reins ou les voies urinaires, peuvent obstruer le système excréteur, provoquant ainsi une lithiase rénale (lorsqu'ils prennent naissance dans les reins, organes chargés de filtrer les déchets sanguins) ou une lithiase vésicale (lorsqu'ils se forment dans la vessie, réservoir naturel de l'urine) (Figure 1). La taille et la localisation de ces calculs déterminent leur gravité et les symptômes associés (Largeron *et al.*, 2023).

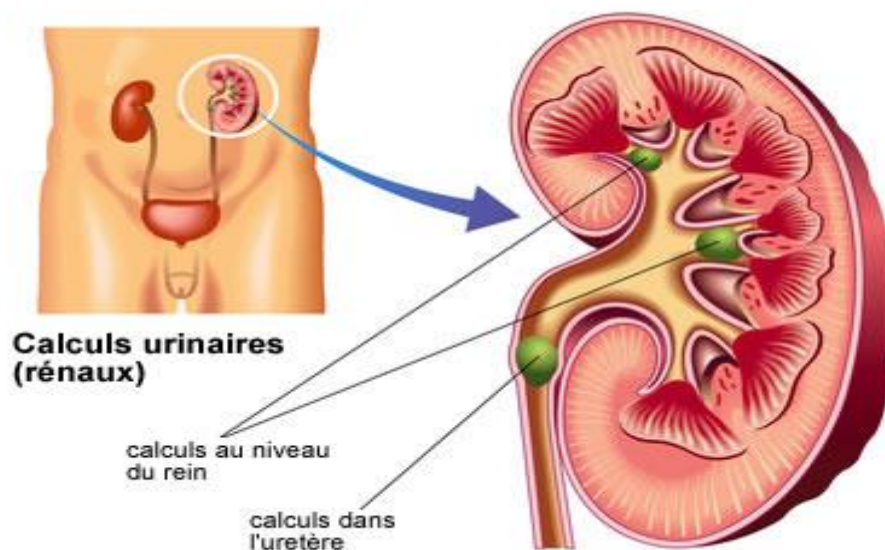


Figure 1: Les calculs urinaires dans les reins (Ester *et al.*, 2022).

2. Données épidémiologiques sur la lithiase urinaire

L'incidence mondiale de la lithiase urinaire a augmenté au cours des dernières décennies. Selon les données des études récentes, le taux d'incidence standardisé selon l'âge (TISA) de la lithiase urinaire a diminué, passant de 1696,2 pour 100 000 habitants en 1990 à 1394,0 pour 100 000 en 2019, avec un changement annuel en pourcentage estimé (CAPE) de -0,7. Cependant, le nombre absolu de nouveaux cas a augmenté de 48,57 % durant cette période, atteignant 115,55 millions de cas en 2019 (Zhang *et al.*, 2022 ; Qian *et al.*, 2022 ; Lang *et al.*, 2022 ; Li *et al.*, 2023).

La prévalence de la lithiase urinaire varie également selon les régions. En Amérique du Nord, elle se situe entre 7 % et 13 %, tandis qu'en Europe, elle oscille entre 5 % et 9 %. En Asie, la prévalence est plus faible (1 % à 5 %), bien qu'elle soit en augmentation dans de nombreux pays (**Romero *et al.*, 2010 ; Sorokin *et al.*, 2017**).

En Algérie, la lithiase urinaire constitue un problème de santé majeur, particulièrement dans les régions semi-arides du sud-ouest du pays, où l'incidence est significativement plus élevée que dans les autres zones. Cette prévalence régionale s'explique par des facteurs combinés tels qu'un **apport hydrique limité**, une **alimentation riche en oxalates**, et une **exposition accrue aux maladies infectieuses** (**Djelloul *et al.*, 2006 ; Sekkoum *et al.*, 2014**).

Une étude sur la population algérienne révèle une **prédominance masculine** (ratio homme-femme de 1,43), avec une localisation majoritaire des calculs dans les **voies urinaires supérieures** (91,57 % des cas), dont l'**hyperoxalurie** est identifiée comme la cause principale (**Sekkoum *et al.*, 2014**). Par ailleurs, la composition des calculs, dominée par l'**oxalate de calcium** (58,06 %), suivie de l'acide urique et des phosphates, reflète une tendance similaire à celle des pays industrialisés, suggérant une évolution des facteurs alimentaires et modes de vie en Algérie (**Djelloul *et al.*, 2006 ; Sekkoum *et al.*, 2014**). Une particularité anatomique a également été observée : les calculs affectent plus fréquemment le **côté gauche des voies urinaires**, une asymétrie constatée tant chez les hommes que chez les femmes, bien que ses mécanismes sous-jacents restent à élucider (**Sekkoum *et al.*, 2014**).

3. Anatomie et physiologie des reins

3.1. L'anatomie des reins

Les reins, organes vitaux situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, régulent l'élimination des déchets, l'équilibre hydroélectrolytique et la pression artérielle. Leur unité fonctionnelle, le néphron, assure la filtration sanguine et la formation de l'urine (**Peti-Peterdi *et al.*, 2015**). Ils sont reliés à l'uretère, à la vessie (stockage de l'urine) et à l'urètre (évacuation), constituant ainsi le système urinaire, responsable de la production et de l'excrétion de l'urine (**Kremers *et al.*, 2015**).

Chaque rein présente une architecture histologique complexe, où chaque composant contribue spécifiquement aux processus de filtration, d'épuration sanguine et de régulation homéostatique. Cette organisation permet une spécialisation des zones rénales, depuis la protection mécanique jusqu'à l'excrétion finale de l'urine (**Figure 2**) (**Levassort & Essig, 2024**).

3.1.1. Capsule rénale

Enveloppe conjonctive externe, la capsule rénale assure une fonction de protection contre les traumatismes et maintient l'intégrité structurale de l'organe.

3.1.2. Parenchyme rénal

Divisé en deux régions distinctes :

- A. **Cortex rénal** : Zone superficielle contenant les glomérules, structures capillaires où s'effectue la filtration sanguine initiale.
- B. **Médulla rénale** : Région interne organisée en pyramides rénales, impliquée dans la concentration de l'urine via le mécanisme de contre-courant.

3.1.3. Néphrons : unités fonctionnelles de la filtration glomérulaire. Chaque rein compte environ 1 million de néphrons, chacun composé :

- A. D'un glomérule (réseau capillaire filtrant),
- B. D'un tubule rénal (site de réabsorption sélective et de sécrétion, aboutissant à la formation de l'urine définitive).

3.1.4. Calices et bassinets : collecte et excrétion de l'urine

Les calices, en convergence vers le bassinets, collectent l'urine issue des tubules collecteurs. Le bassinets assure ensuite son transport vers l'uretère, initiant le processus d'évacuation urinaire (Liebich, 1990).

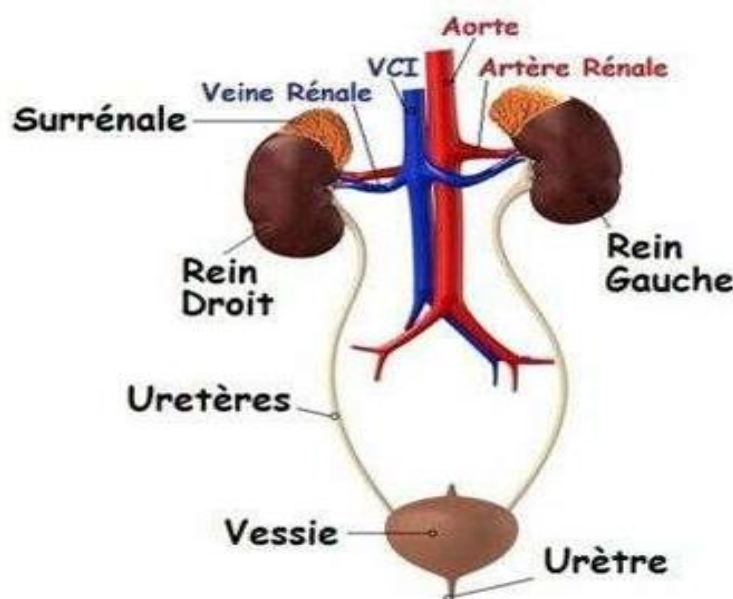


Figure 2 : Anatomie générale de l'appareil urinaire (Nicole et *al.*, 2009)

3.2. Physiologie rénale

Le rein assure trois fonctions physiologiques majeures, interdépendantes et régulées finement pour maintenir l'équilibre de l'organisme.

3.2.1. Filtration glomérulaire et épuration des déchets

Les reins agissent comme un filtre sélectif, éliminant les déchets métaboliques (urée, créatinine) et l'excès d'eau via trois étapes :

- A. **Filtration glomérulaire** : Passage du plasma sanguin à travers les capillaires glomérulaires, formant l'urine primitive (120 mL/min).
- B. **Réabsorption tubulaire** : Récupération de 99 % de l'eau et des solutés essentiels (glucose, ions) dans les tubules proximaux et distaux.
- C. **Sécrétion tubulaire** : Élimination active de substances toxiques (H^+ , K^+ , médicaments) dans l'urine définitive.

Le sang épuré retourne ensuite dans la circulation systémique, tandis que l'urine est stockée dans la vessie avant son évacuation (**Gueutin *et al.*, 2012; Levassort & Essig, 2024**).

3.2.2. Régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique et acido-basique

Les reins adaptent en temps réel la composition de l'urine aux entrées (apports hydriques et alimentaires) et aux besoins physiologiques, via :

- A. **L'équilibre sodium/potassium** : Régulé par l'aldostérone (réabsorption de Na^+ , excrétion de K^+).
- B. **L'équilibre acido-basique** : Correction des acidoses par sécrétion de H^+ et réabsorption de HCO_3^- .
- C. **L'osmorégulation** : Contrôle de la concentration urinaire via l'hormone antidiurétique (ADH).

Cette régulation prévient les désordres métaboliques tels que l'hyperkaliémie ou l'œdème (**Hamm *et al.*, 2015**).

3.2.3. Régulation de la tension artérielle

Les reins régulent la pression artérielle par deux mécanismes complémentaires :

- A. **Régulation volémique** : Ajustement du volume sanguin via la réabsorption d'eau et de sodium.
- B. **Sécrétion de rénine** : Cette enzyme active le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), induisant une vasoconstriction artériolaire et une rétention hydrosodée, augmentant ainsi la pression artérielle (**Moore *et al.*, 2011**).

4. Les types des calculs rénaux

4.1. Calcul à base de calcium

Ils comptent pour environ 80 % de tous les calculs rénaux. Ils englobent les calculs à base d'oxalate de calcium (les plus fréquents) (**figure03**), de phosphate de calcium ou d'un mélange des deux. Ils sont causés par la déshydratation, un apport excessif de vitamine D, Certaines maladies et certains médicaments, des facteurs héréditaires ou une alimentation trop riche en oxalate (**Goldberg *et al.*,2000**).

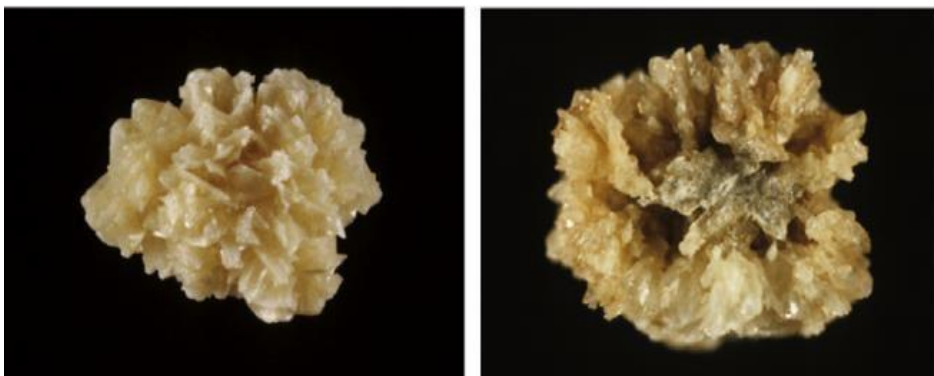


Figure 3: Calcul d'oxalate de calcium (Daudon *et al.*, 2016).

4.2. Calculs d'acide urique

Ils représentent de 5 à 10 % des calculs rénaux. Ils se forment en raison d'une concentration anormalement élevée d'acide urique dans l'urine. Les gens atteints de la goutte ou qui reçoivent une chimiothérapie sont plus enclins à en souffrir (**Figure 04**). (**Preminger *et al.*,2023**).

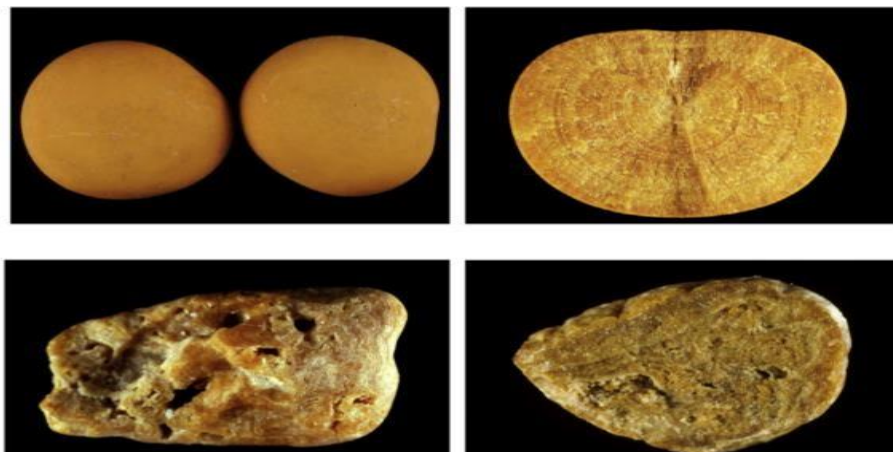


Figure 4: Calcul d'acide urique (Daudon, 2016)

4.3. Calculs de struvite

Appelée encore phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté, ils sont liés aux infections urinaires chroniques ou à répétition d'origine bactérienne et représentent environ 10 % des cas. Contrairement aux autres types de calculs, ils sont plus communs chez les femmes que chez les hommes (**Figure 05**). Souvent, ils se forment chez les personnes qui ont une sonde vésicale (**Albi *et al.*,2024**).



Figure 5: Calcul de phosphates ammoniacaux magnésiens (struvite) (Pasek, 2013)

4.4. Calculs de cystine

Cette forme est la plus rare. Dans tous les cas, leur formation est attribuable à la cystinurie, une anomalie génétique qui entraîne l'excrétion d'une quantité excessive de cystine (un acide aminé) par les reins (**Figure 06**). Ce type de calcul peut survenir dès l'enfance (**Bron *et al.*,2021**).



Figure 6: Calcul de cystine (Palacin *et al.*,2001).

5. Mécanisme de formation des calculs urinaires

Un calcul est une masse solide résultant de l'accumulation de particules cristallines ou amorphes, précipitées dans l'urine et maintenues ensemble par une matrice organique riche en protéines. La formation des calculs se déroule en plusieurs phases :

5.1. Sursaturation urinaire : La formation débute par une sursaturation de l'urine en sels minéraux (calcium, oxalate, acide urique), où leur concentration dépasse leur solubilité. Ce déséquilibre est favorisé par une hydratation insuffisante, un pH urinaire inadapté (acide ou alcalin), et des troubles métaboliques (hypercalciurie, hypocitraturie) (**Berland & Olmer, 1991**).

5.2. Nucléation : Des cristaux primaires se forment via une nucléation homogène (spontanée) ou hétérogène (sur des substrats comme les plaques de Randall, dépôts de phosphate de calcium sous l'épithélium papillaire). Ces plaques servent fréquemment de noyaux pour les calculs calciques (**Preminger et al., 2023**).

5.3. Croissance cristalline : La croissance des cristaux résulte de l'accumulation de couches ioniques à leur surface, stimulée par une sursaturation élevée en sels minéraux (calcium, oxalate) et freinée par des inhibiteurs naturels comme le citrate, le magnésium ou les pyrophosphates. Ces inhibiteurs se lient aux composants cristallins pour bloquer leur agrégation. Un déséquilibre entre promoteurs (excès de sels) et inhibiteurs (faibles concentrations) favorise la progression des calculs (**Letavernier et al., 2022**).

5.4. Agrégation cristalline : Les cristaux s'agrègent autour d'un noyau, formant des amas microscopiques. Cette phase est facilitée par une matrice organique (protéines, glycosaminoglycanes) et une stase urinaire dans les zones à écoulement ralenti (**Cloutier et al., 2015**).

5.5. Rétention cristalline et formation des calculs : Les particules piégées favorisent la formation de calculs en attirant d'autres cristaux, un processus facilité par des facteurs comme l'ostéopontine qui favorise l'adhésion cristalline aux cellules tubulaires rénales (**Kohri et al., 2012 ; Skolarikos, 2022**). Ce phénomène d'agrégation est aggravé par les dommages membranaires rénaux induits par les radicaux libres (**Kachkoul et al., 2023**).

6. Causes et facteurs de risque des calculs urinaires

La formation calculs urinaires résulte de l'interaction complexe de facteurs génétiques, métaboliques, nutritionnels et liés au mode de vie. Une compréhension approfondie de ces éléments s'avère essentielle pour la prévention et la prise en charge efficace de cette affection (**Ahmad et al., 2024**).

6.1. Facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque modifiables sont ceux qui peuvent être modifiés par des changements de mode de vie ou de comportement. Les principaux facteurs de risque modifiables comprennent

6.1.1. Facteurs alimentaires : L'alimentation joue un rôle important dans la formation des calculs urinaires. Une consommation élevée de protéines animales, de sodium et d'oxalate peut augmenter le risque de développer des calculs, tandis qu'un régime riche en fruits, légumes et céréales complètes peut réduire le risque (**Miskiewicz *et al.*, 2023 ; Ahmad *et al.*, 2024 ; Ma *et al.*, 2024**).

6.1.2. Apport hydrique : Une hydratation inadéquate est un facteur de risque bien établi pour les calculs urinaires. L'augmentation de l'apport liquidien peut aider à diluer l'urine et à réduire la concentration des substances formant des calculs (**Wu *et al.*, 2023 ; Ahmad *et al.*, 2024**).

6.1.3. Activité physique : Les modes de vie sédentaires ont été associés à un risque accru de calculs urinaires, tandis qu'une activité physique régulière peut avoir un effet protecteur (**Fang *et al.*, 2023 ; Ahmad *et al.*, 2024**).

6.1.4. Obésité et indice de masse corporelle (IMC) : Un IMC plus élevé est associé à un risque accru de développer des calculs urinaires, probablement en raison des changements métaboliques et de l'augmentation de l'excrétion urinaire des substances formant des calculs (**Wu *et al.*, 2023 ; Ahmad *et al.*, 2024**).

6.1.5. Tabagisme et consommation d'alcool : Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool ont été identifiés comme facteurs de risque pour les calculs urinaires, potentiellement en raison de leurs effets sur le pH urinaire et les substances formant des calculs (**Mishra & Singh, 2018 ; Wu *et al.*, 2023**).

6.1.5. La prise de certains médicaments : Les diurétiques, les antiacides à base de calcium, les sulfamides et certains antiviraux (comme l'indinavir) augmentent le risque de lithiase. Il est conseillé de consulter un professionnel de santé pour évaluer les risques liés à la médication (**Ambrosio, 2022**).

6.2. Facteurs de risque non modifiables

Les facteurs de risque non modifiables sont ceux qui ne peuvent pas être changés et comprennent

6.2.1. Prédisposition génétique : Des antécédents familiaux de calculs urinaires augmentent le risque de développer la maladie. Des anomalies génétiques spécifiques, comme la cystinurie, peuvent également prédisposer les individus à certains types de calculs (**Al-Mamari, 2017 ; Praus & Schönthaler, 2019**).

6.2.2. Sexe et origine ethnique : Les hommes sont plus susceptibles de développer des calculs urinaires que les femmes, bien que le risque pour les femmes augmente après la ménopause. Certains groupes ethniques peuvent également avoir une prévalence plus élevée de calculs urinaires en raison de facteurs génétiques et environnementaux (**Praus & Schönthaler, 2019 ; Sequira et al., 2023**).

6.2.3. Âge : Le risque de développer des calculs urinaires augmente avec l'âge, la plupart des cas survenant chez des personnes âgées de 30 à 60 ans (**Mishra & Singh, 2018 ; Ulum et al., 2022**).

7. Les symptômes

La lithiase urinaire se manifeste par une variété de symptômes selon la taille, la localisation et le déplacement des calculs dans l'appareil urinaire, en effet, les petits calculs rénaux sont souvent indolores et asymptomatiques. Le symptôme le plus typique est la douleur lombaire aiguë, unilatérale, souvent qualifiée de colique néphrétique, pouvant irradier vers l'aîne ou les organes génitaux. Cette douleur est parfois accompagnée de nausées, vomissements et une hématurie (présence de sang dans les urines) visible ou microscopique. Certains patients présentent également une dysurie (douleur à la miction) ou une fréquence urinaire augmentée, en particulier si les calculs atteignent la vessie ou l'urètre (**Akhmedov, 2023**).

8. Les complications

Le calcul rénal peut entraîner des complications qui nécessitent une prise en charge en urgence.

8.1. Complications aiguës

Lorsque les calculs obstruent les voies urinaires, ils peuvent engendrer une série de complications potentiellement graves. L'obstruction prolongée peut provoquer une hydronéphrose (dilatation du bassinet rénal) et évoluer vers une insuffisance rénale aiguë. De plus, la stase urinaire favorise la prolifération bactérienne, pouvant conduire à une infection

urinaire sévère ou une pyélonéphrite, voire à une urosepsie dans les cas extrêmes. Ces complications infectieuses représentent une urgence médicale, notamment chez les patients immunodéprimés ou âgés (Al-Mamari, 2017 ; Giwerc, 2021).

8.2. Complications chroniques et rares

Certaines formes négligées ou mal traitées de lithiase urinaire peuvent évoluer vers des complications chroniques rares mais sévères. Celles-ci incluent le développement d'un abcès périnéphrique, la Pyo néphrose (pus dans les cavités rénales), ou encore la lipomatose de remplacement rénal, où le tissu graisseux envahit le parenchyme rénal détruit. Des cas de complications inhabituelles ont même été rapportés, comme la formation de calculs autour d'objets étrangers introduits dans la vessie, menant à une urosepsie fatale (Karimbayev, 2019 ; Hájková *et al.*, 2021).

9. Diagnostic

Le diagnostic de la lithiase urinaire repose sur des examens d'imagerie et biologiques complémentaires.

9.1 Examens d'imagerie

9.1.1 Échographie rénale et ASP

L'échographie rénale et la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) sont les examens les plus utilisés en première ligne. Ils sont recommandés en contexte d'urgence ou pour le suivi des patients après traitement. L'échographie permet de détecter une dilatation des cavités rénales ou la présence de calculs visibles, tandis que l'ASP, bien que peu sensible aux calculs radio transparents, reste utile pour visualiser les lithiases calciques (Ndiaye *et al.*, 2023).

9.1.2 Uroscanner

L'uroscanner sans injection de produit de contraste est aujourd'hui l'examen de référence pour évaluer la lithiase urinaire. Il offre une sensibilité et une spécificité élevées pour détecter les calculs, même de petite taille, et permet de localiser précisément leur position, de mesurer leur taille, et d'évaluer leur impact sur les voies urinaires (Masch *et al.*, 2017 ; Kazerooni & Dunnick, 1999).

9.2 Examens biologiques

9.2.1 ECBU et fonction rénale

L'examen cytbactériologique des urines (ECBU) est essentiel pour rechercher une infection associée à la lithiase. L'évaluation de la fonction rénale (créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire via CKD-EPI ou MDRD) est particulièrement importante avant la réalisation d'un scanner avec injection de produit de contraste.

9.2.2 Analyse des calculs

Lorsqu'un calcul est expulsé spontanément ou retiré chirurgicalement, son analyse chimique permet d'identifier sa composition (oxalate de calcium, acide urique, struvite, etc.). Cette information est déterminante pour adapter les mesures préventives contre les récives (Langston *et al.*, 2008).

9.2.3 Bilan métabolique

Chez les patients jeunes ou en cas de récives, un bilan métabolique complet est recommandé. Il comprend le dosage du calcium, phosphate, acide urique, magnésium et parathormone (PTH) afin de rechercher des anomalies comme un hyperparathyroïdisme primaire, souvent impliqué dans la formation de calculs (Ndiaye *et al.*, 2023).

Chapitre 02

Lithiase biliaire

1. Définition

La lithiase biliaire est définie comme la présence d'un ou de plusieurs calculs biliaires dans la vésicule biliaire, une affection qui peut entraîner diverses complications telles que la cholédocholithiase, la cholécystite et la pancréatite (Akmal et *al.*, 2022). La formation de calculs biliaires est principalement due à une altération du métabolisme du cholestérol, des acides biliaires et de la bilirubine, qui peut être influencée par les habitudes alimentaires et des facteurs génétiques (Srh, 2020).

2. Anatomie et physiologie de la vésicule biliaire

2.1. Structure anatomique

La vésicule biliaire est située dans une fosse sur la face inférieure du foie, divisant le foie en ses lobes anatomiques droit et gauche. Il mesure généralement de 7 à 10 cm de longueur et 4 cm de largeur (Jones et *al.*, 2021 ; Gikunda, 2022).

L'organe est divisé en quatre parties principales : le fond d'œil, le corps, l'infundibulum et le cou (**figure 07**). Le fond d'œil est l'extrémité large et arrondie, tandis que le corps se rétrécit pour former l'infundibulum, qui se connecte au cou et au canal kystique (McNulty, 1990 ; Jones et *al.*, 2021 ; Gikunda, 2022).

La vésicule biliaire peut avoir une poche inférieure connue sous le nom de poche de Hartmann, et parfois une calotte phrygienne au niveau du fond d'œil, qui sont des variations anatomiques sans implications pathologiques significatives (McNulty, 1990 ; Jones et *al.*, 2021).

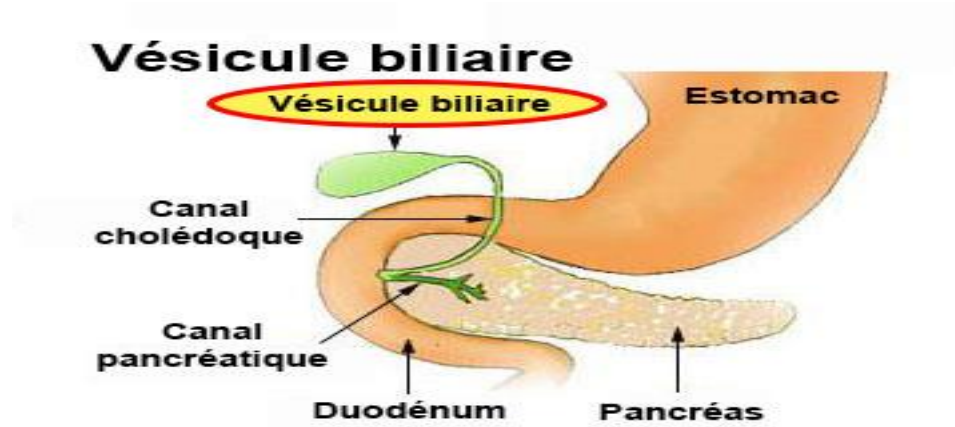


Figure 7: Anatomie de la vésicule biliaire (Jean-pierre, 2010)

2.2. Physiologie de la vésicule biliaire

La vésicule biliaire joue un rôle central dans la digestion en stockant et en concentrant la bile synthétisée par le foie, un fluide indispensable à l'émulsification des lipides alimentaires (Özkan, 2023). Également, la vésicule biliaire évacue la bile dans le duodénum par le canal kystique, régulée par des signaux neuronaux et hormonaux, dont la cholécystokinine.

Bien que la vésicule biliaire soit vitale pour la digestion, son ablation (cholécystectomie) est courante en raison des calculs biliaires, ce qui peut entraîner des modifications du flux biliaire et de la digestion. Il est essentiel de comprendre cette dynamique pour gérer les résultats post-opératoires (Olaru et Barbu, 2024).

3. Types et composition des calculs biliaires

Les calculs biliaires sont classés en plusieurs types en fonction de leur composition, ce qui influence de manière significative leur formation et leurs implications cliniques. Les principaux types comprennent les calculs de cholestérol, les calculs pigmentaires et les calculs mixtes, chacun ayant des caractéristiques et des compositions distinctes. Il est essentiel de comprendre ces types pour un diagnostic et un traitement efficace (Pichugina et al., 2018).

3.1. Types de calculs biliaires

3.1.1. Calculs de cholestérol : Comportent principalement du cholestérol, qui représente environ 36,8 % des calculs biliaires. Fréquemment observé chez les femmes âgées de 30 à 50 ans ayant un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (Qiao et al., 2013).

3.1.2. Calculs pigmentaires : Formé à partir de bilirubine et peut être classé en calculs noirs et bruns (Cotta, 2008). Trouvé généralement chez les hommes âgés de 40 à 60 ans (Qiao et al., 2013).

3.1.3. Calculs mélangés : Contient à la fois du cholestérol et des composants minéraux (Mashina et al., 2020). Représentent la majorité des calculs biliaires, souvent de composition complexe (Manzoor et al., 2019).

3.2.Composition chimique

3.2.1. Calculs de cholestérol : Riches en cholestérol, constituant le plus courant, présent sous forme pure et mélangée, représentant jusqu'à 82,6 % des calculs dans certaines populations (**Jarrar et al., 2011**).

3.2.2. Calculs pigmentaires : composés de bilirubine et riches en métaux tels que le Na, le Cu et le Fe, qui diffèrent significativement des calculs de cholestérol (**Mashina et al., 2020**).

3.2.3. Calculs mixtes : Contient à la fois du cholestérol et des composants minéraux. En effet, des études font également état de la présence de magnésium, de phosphate, d'acide urique et d'oxalate dans les calculs mixtes (**Hussain et al., 2013 ; Mashina et al., 2020**).

En revanche, bien que la classification des calculs biliaires aide à comprendre leur formation et leur traitement, certaines études suggèrent que le tableau clinique n'est pas toujours en corrélation directe avec la composition des calculs, ce qui indique la nécessité de poursuivre les recherches sur les facteurs individuels des patients et leur impact sur la maladie des calculs biliaires (**Cotta, 2008**).

4. Epidémiologie

L'épidémiologie de la lithiase biliaire, ou maladie des calculs biliaires, révèle d'importantes variations mondiales de la prévalence, influencées par des facteurs tels que la géographie, l'origine ethnique et le mode de vie. Aux États-Unis, environ 10 à 15 % des adultes sont touchés, avec des taux plus élevés chez les Indiens d'Amérique 60 à 70 % et des taux plus faibles en Afrique subsaharienne (**Shaffer, 2005 ; Vargas, 2024**).

En effet, la prévalence de la maladie des calculs biliaires en Afrique est estimée à 17 %, avec une incidence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (**Abdu & Assefa, 2025**). Ces données correspondent aux tendances mondiales, où les femmes présentent généralement un risque plus élevé en raison de facteurs hormonaux (**Shaffer, 2005**).

5. Mécanisme de formation des calculs biliaires

Les calculs biliaires se forment principalement lorsque la bile devient sursaturée en cholestérol ou en bilirubine, ce qui entraîne une cristallisation (**Chatterjee et Irani, 2024**). La cristallisation du cholestérol se produit dans un espace confiné, influencée par des facteurs tels que la sursaturation et les contraintes géométriques (**Siódmiak, 2019**).

1.1.Rôle des mucines

Les mucines contribuent à la formation des calculs biliaires en favorisant la cholestase et l'inflammation, ce qui augmente encore la sécrétion de mucine, créant ainsi un cycle qui facilite la croissance des calculs (Zhao et al., 2024).

1.2.Influence microbienne

Des études récentes mettent en évidence le rôle du microbiome biliaire, où des taxons microbiens spécifiques peuvent améliorer la formation de calculs biliaires grâce à des mécanismes tels que la formation de biofilms et la réponse au stress oxydatif (Yang et al., 2023).

6. Causes et facteurs de risque

La cholélithiase, ou maladie des calculs biliaires, est influencée par divers facteurs de risque, principalement l'obésité, une prédisposition génétique et une perte de poids rapide. Des études indiquent que l'obésité est un facteur de risque indépendant significatif, avec une forte prévalence d'un IMC élevé chez les personnes touchées (Plotnikova & Sukhikh, 2024 ; Velazco et al., 2024).

6.1.Facteurs génétiques et démographiques

6.1.1. Sexe et ethnicité : Les femmes et les personnes de race blanche courent un risque plus élevé de développer une lithiase biliaire, en particulier après une chirurgie bariatrique (Dai et al., 2023).

6.1.2. Âge : Les personnes âgées, en particulier celles de plus de 40 ans, présentent une prévalence plus élevée de calculs biliaires (Hendarto et al., 2023).

6.2.Troubles métaboliques

6.2.1. Obésité : facteur de risque important, des études indiquant que l'obésité est présente chez près de la moitié des patients atteints de lithiase biliaire.

6.2.2. Dyslipidémie et diabète : Un taux de cholestérol élevé et le diabète sucré sont également associés à un risque accru, la dyslipidémie étant observée chez 19,3 % des patients (Hung et al., 2011 ; Hendarto et al., 2023).

6.3. Facteurs liés au mode de vie

6.3.1. Régime alimentaire et changements de poids : De mauvaises habitudes alimentaires, une perte de poids rapide et certains facteurs hormonaux (grossesse, utilisation de contraceptifs, par exemple) contribuent à la formation de calculs biliaires.

6.3.2. Tabagisme et alcool : Ces choix de mode de vie ont été associés à une incidence plus élevée de calculs biliaires (Hardono et Utomo, 2022).

7. Symptômes de la lithiase biliaire :

La cholélithiase se manifeste par une variété de symptômes qui peuvent aller de légers à graves. Les manifestations courantes incluent des douleurs intermittentes dans le quadrant supérieur droit, souvent décrites comme des coliques biliaires, ainsi que des nausées, des vomissements et une gêne épigastrique (Pauli, 2019 ; Çetin, 2023).

7.1. Douleur abdominale : Le symptôme le plus courant est la colique biliaire, caractérisée par une douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, irradiant souvent vers le dos ou l'épaule droite (Çetin, 2023, Rizky et al., 2024).

7.2. Nausées et vomissements : Ces symptômes accompagnent fréquemment des douleurs abdominales, surtout après avoir mangé des repas gras (Çetin, 2023).

7.3. Indigestion et jaunisse : L'indigestion est fréquente et un ictère peut survenir si des calculs biliaires obstruent les voies biliaires (Rizky et al., 2024).

8. Complications de la lithiase biliaire

8.1. Cholécystite : L'inflammation de la vésicule biliaire, souvent due à une obstruction des calculs biliaires, est une complication fréquente (Chamorro et al., 2020 ; Çetin, 2023).

8.2. Pancréatite : les calculs biliaires peuvent obstruer le canal pancréatique, entraînant une inflammation du pancréas (Chamorro et al., 2020 ; Gupta et al., 2024).

8.3. Cholédocholithiase et cholangite : les calculs dans la voie biliaire principale peuvent provoquer une cholédocholithiase, entraînant une cholangite, une infection des voies biliaires (Gupta et al., 2024 ; Rizky et al., 2024).

8.4. Obstruction et perforation biliaires : L'obstruction peut entraîner de graves complications, notamment des perforations et la formation de fistules (Çetin, 2023).

8.5. Complications postopératoires : Les interventions chirurgicales, telles que la cholécystectomie, peuvent entraîner des complications telles qu'une hémorragie, une infection de la plaie et une fuite biliaire (Gehlot et al., 2020).

Bien que les complications de la lithiase biliaire puissent être graves, un diagnostic et une prise en charge précoces peuvent atténuer ces risques. Une intervention chirurgicale, en particulier une cholécystectomie laparoscopique, est souvent recommandée pour prévenir les complications chez les patients symptomatiques (Chamorro et al., 2020 ; Gupta et al., 2024).

Cependant, la décision d'opérer doit tenir compte de l'état de santé général du patient et du risque de complications postopératoires. Une surveillance régulière et des stratégies préventives sont essentielles pour prendre en charge les patients présentant un risque de développer des complications liées aux calculs biliaires (Rizky et al., 2024).

9. Diagnostic de la lithiase biliaire

Le diagnostic de la lithiase biliaire repose principalement sur l'échographie trans-abdominale comme méthode d'imagerie de première intention, l'échographie endoscopique et la Cholangiopancréatographie par Résonance Magnétique (CPRM) étant utilisées pour une évaluation plus approfondie (Denzer, 2018).

9.1. Échographie : cette technique d'imagerie est considérée comme la référence absolue pour le diagnostic des calculs biliaires en raison de sa nature non invasive et de sa haute sensibilité (Febyan et Ruswhandi, 2020 ; Gutt et al., 2020).

9.2. Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) : Souvent utilisée en cas de suspicion de calculs dans les voies biliaires, elle permet à la fois un diagnostic et une éventuelle intervention thérapeutique (Beckman, 1984 ; Chen et al., 2003).

9.3. Signes cliniques : Des symptômes tels que des douleurs abdominales et le signe de Murphy sont essentiels au diagnostic clinique, bien que de nombreux cas restent asymptomatiques (Febyan et Ruswhandi, 2020).

Chapitre 03

Usage traditionnel des plantes anti- lithiasiques

1. Utilisation des plantes médicinales dans le traitement des calculs

L'utilisation de plantes médicinales pour traiter les calculs biliaires et rénaux remonte à une longue histoire, profondément ancrée dans la médecine traditionnelle de diverses cultures. Historiquement, ces plantes ont été privilégiées pour leur sécurité, leur efficacité et leurs effets secondaires minimes par rapport aux médicaments synthétiques (**Ankur et al., 2010 ; Ahmed et al., 2020 ; Sahu et al., 2020**).

De même, pour les calculs rénaux, des plantes comme *Nigella sativa*, *Dolichos biflorus*, *Crataeva nurvala* et *Tribulus terrestris* se sont révélées prometteuses dans le cadre d'essais cliniques modernes pour réduire la taille et la récurrence des calculs, souvent comparées favorablement aux traitements conventionnels tels que la tamsulosine et le citrate de potassium (**Blake, 2022**). La prévalence mondiale des maladies des calculs a augmenté en raison des changements de mode de vie, suscitant un regain d'intérêt pour ces remèdes traditionnels. Les plantes médicinales sont non seulement culturellement acceptées, mais elles offrent également une voie potentielle pour découvrir de nouveaux agents thérapeutiques, car elles sont utilisées depuis des millénaires pour dissoudre les calculs dans les reins, la vésicule biliaire et les voies urinaires (**Ahmed et al., 2020 ; Ankur et al., 2010 ; Sahu et al., 2020**). Des recherches plus poussées sur leurs propriétés phytochimiques et pharmacologiques pourraient améliorer leur application en médecine moderne (**Ahmed et al., 2020**).

Egalement, l'utilisation de plantes médicinales pour traiter calculs biliaires a attiré l'attention en raison de leur potentiel en tant qu'alternatives plus sûres aux méthodes chirurgicales conventionnelles telles que la cholécystectomie. Une étude menée au Maroc a identifié 35 espèces végétales couramment utilisées par les patients, *Citrus limon* et *Petroselinum sativum* étant les plus répandues (**Arrout et al., 2024**). Les phytomédicaments, notamment *Gomphrena globosa* et *Kalanchoe pinnata*, présentent un potentiel thérapeutique prometteur dans la prise en charge non chirurgicale de la lithiase biliaire. Des études *in vitro* ont mis en évidence la capacité d'extraits végétaux, tels que ceux de *Taraxacum officinale* et de *Berberis asiatica*, à dissoudre efficacement divers types de calculs biliaires, suggérant ainsi leur intérêt pharmacologique (**BenDor et al., 2023**). Par ailleurs, leur bonne acceptabilité culturelle et leur profil d'effets secondaires réduits en font des alternatives thérapeutiques attractives, justifiant la poursuite des recherches pour évaluer leur efficacité clinique (**Ahmed et al., 2021**).

2. Mécanisme d'action pharmacologique

Les plantes médicinales exercent des effets pharmacologiques par l'intermédiaire de phytoconstituants tels que les alcaloïdes et les composés phénoliques, qui interagissent avec des cibles cellulaires telles que les protéines réceptrices, les biomembranes et les acides nucléiques, conduisant à diverses activités thérapeutiques, comme l'ont démontré des modèles animaux précliniques (Gautam *et al.*, 2024).

2.1. Mécanismes anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires représentent un effet pharmacologique fréquent chez les plantes médicinales. Ces dernières agissent via divers mécanismes pour atténuer l'inflammation, offrant ainsi un potentiel thérapeutique dans la prise en charge de pathologies telles que les affections respiratoires ou digestives (Pourová *et al.*, 2023 ; Qader *et al.*, 2022).

2.1.1. Inhibition des enzymes : De nombreuses plantes médicinales inhibent la cyclo-oxygénase (COX) et la lipoxigénase (LOX), qui jouent un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire (Nworu et Akah, 2015).

2.1.2. Modulation des cytokines : Des principes actifs végétaux inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6, limitant ainsi la cascade inflammatoire (Barbalho *et al.*, 2025).

2.1.3. Réduction du stress oxydatif : Ils possèdent de fortes propriétés antioxydantes, éliminent les radicaux libres et stabilisent les membranes lysosomales (Nworu et Akah, 2015 ; Sahu et Chourasia, 2018).

2.2. Activité antioxydante

Les plantes médicinales jouent un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif grâce à leurs multiples mécanismes d'action. Leur potentiel antioxydant s'exprime à travers deux processus complémentaires :

2.2.1. Élimination des radicaux libres : les antioxydants des plantes médicinales neutralisent les espèces réactives de l'oxygène, protégeant ainsi les cellules des dommages oxydatifs (Nworu et Akah, 2015).

2.2.2. Activation des voies antioxydantes : des composés tels que la curcumine active la voie Nrf2, renforçant ainsi les défenses antioxydantes de l'organisme (Barbalho *et al.*, 2025).

2.3. Actions diurétiques, cholérétiques et cholagogues : Plusieurs plantes influencent positivement les fonctions hépatiques et rénales. Leurs actions sur le système digestif et excréteur se manifestent par :

2.3.1. Effets diurétiques : Certaines plantes favorisent la production d'urine, aidant à éliminer l'excès de liquide et de toxine.

2.3.2. Propriétés cholérétiques et cholagogues : Ces plantes stimulent la production et la circulation de la bile, améliorant ainsi la digestion et le métabolisme des graisses (**Gupta et al., 2025**).

3. Effets des plantes médicinales sur la dissolution et la prévention des calculs

3.1. Action des plantes médicinales sur les calculs rénaux

Des études ont montré que certaines infusions à base de plantes peuvent dissoudre efficacement certains types de calculs urinaires, en particulier les calculs de cystine, d'acide urique et de phosphate de calcium, tout en présentant des effets limités sur les calculs d'oxalate de calcium (**Belhachem et al., 2024 ; Shirani et al., 2020**).

3.2. Action des plantes médicinales sur les calculs biliaires

Des composés naturels tels que la curcumine et l'ail ont montré des effets significatifs dans la prévention des calculs biliaires liés au cholestérol, soulignant la nécessité de poursuivre les recherches sur leurs applications thérapeutiques (**Castro-Torres et al., 2013**).

Une enquête menée au Maroc a révélé que les patients utilisaient couramment des plantes telles que *Citrus limon* et *Olea europaea* pour le traitement des calculs biliaires, reflétant une pratique culturelle profondément enracinée (**Arrout et al., 2024**).

4. Critères de sélection des plantes étudiées

4.1. Chardon-marie

Le *Silybum marianum* L (**Tableau 01**), plus connu sous le nom de Chardon-Marie (**Figure 8**), est reconnue pour ses propriétés protectrices du foie en raison de ses effets antioxydants. Est une plante médicinale réputée pour ses propriétés hépato protectrices, ses effets antioxydants et ses bienfaits dans le traitement des troubles du foie, la protection rénale, la santé cardiovasculaire et ses rôles potentiels dans la prévention du cancer et de la maladie d'Alzheimer (**Torres et al., 2004 ; Bahmani et al., 2015**).



Figure 8: La plante de chardon marie

Tableau 1:Tableau de classification de *Silybum marianum* L

Phylum	Phanérogames
Sous-phylum	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Astrales
Famille	Asteranceae (composées)
Sous-famille	Tubuliflores
Genre	<i>Silybum</i>
Espèces	<i>Silybum marianum</i> (L). Gaerthn,1791

4.2. Le jujube

Le *Ziziphus lotus* L (**Tableau 02**), communément appelé épine du Christ (**Figure09**), est un arbuste armé ou un arbre à feuilles persistantes appartenant à la famille des Rhamnacées. Cette plante est reconnue pour ses usages médicinaux traditionnels et contient des composés biologiquement actifs tels que des alcaloïdes, des flavonoïdes, des stérols (comme le β sitostérol), des (Tableau, des saponines et des saponines. Ces composants présentent des propriétés antibactériennes, antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires potentielles, ce qui les rend utiles pour le développement futur de médicaments (**Hussein, 2019**).

Tableau 2:Tableau de classification de *ziziphus lotus* L

Règne	Plantae (Plantes)
Sous-règne	Tracheobionta (Vasculaires)
Division	Magnoliophyta (Angiospermes)
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Ordre	Rosales
Famille	Rhamnaceae (Rhamnacées)
Genre	<i>Ziziphus</i>
Espèce	<i>Ziziphus lotus</i> (L.) Desf

Figure 9: *Ziziphus lotus* L

4.3. Le citron

Le citron (*Citrus limon*) (**tableau 03**), est un fruit aux multiples usages (**figure10**), riche en composés bioactifs (flavonoïdes, acides phénoliques, huiles essentielles) lui conférant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses. Traditionnellement utilisé en médecine (ayurvêda, médecine chinoise), il contribue à la gestion du diabète et du cancer. Ses applications s'étendent aux industries alimentaire et cosmétique, bien que sa phototoxicité potentielle doive être considérée. Les avancées technologiques, comme le traitement d'images, améliorent aussi la détection de sa maturité en agriculture. Son potentiel thérapeutique et commercial justifie des recherches approfondies (**Klimek-Szczykutowicz et al., 2020 ; Singh et al., 2021 ; Khan et al., 2023 ; Utomo et al., 2023**).

Tableau 3: Classification de *Citrus limon*

Règne	Plantae (Plantes)
Sous-règne	Tracheobionta (Plantes vasculaires)
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Sapindales
Famille	Rutaceae (Rutacées)
Genre	<i>Citrus</i>
Espèce	<i>Citrus limon</i> (L.) Burm.f.



Figure 10: *Citrus limon* L

5. Les méthodes d'extraction

Les méthodes d'extraction comprennent la perfusion, la décoction, la percolation, la macération, l'extraction par Soxhlet, l'extraction par liquide supercritique, l'extraction assistée par micro-ondes et l'extraction assistée par ultrasons. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients distincts, influencés par le type de matière végétale et les composés bioactifs souhaités (**Jibhkate et al., 2023**).

5.1. L'infusion : consiste à faire tremper la matière végétale dans de l'eau chaude, idéale pour extraire les composés sensibles à la chaleur.

5.2. La décoction : consiste à faire bouillir des matières végétales dans de l'eau, ce qui est efficace pour les matériaux plus résistants, ce qui produit des concentrations plus élevées de composés bioactifs tels que les composés phénoliques (**Manousi et al., 2019 ; Jibhkate et al., 2023**).

5.3. La macération La macération est une technique d'extraction classique qui consiste à faire tremper le matériel végétal dans un solvant à température ambiante pendant une période prolongée. Cette méthode permet aux composés bioactifs de s'infiltrer dans le solvant, ce qui le rend approprié pour une extraction à petite échelle dans le cadre de la recherche (**Jacobs, 2022**)

5.4. La percolation est une méthode d'extraction continue dans laquelle le solvant traverse la matière végétale, améliorant ainsi le rendement et l'efficacité, en particulier dans les applications pharmaceutiques (**Salvi, 2024**).

5.5. Cataplasme : S'obtient en broyant la plante fraîche, et en l'appliquant ensuite sur la zone à traiter. On peut utiliser des bandes ou des compresses imbibées de préparation à base de plantes sur la peau (**Dutertre, 2011**).

6. Les principales formes galéniques

Les principales formes galéniques de préparations à base de plantes comprennent les tisanes, les extraits standardisés, les huiles essentielles, les poudres et les teintures, chacun ayant des caractéristiques et des applications uniques en phytothérapie. Il est essentiel de comprendre ces formes pour une utilisation et une formulation thérapeutiques efficaces.

6.1. Les tisanes

Sont une forme posologique répandue en médecine traditionnelle et moderne, permettant l'infusion de divers extraits botaniques. Ils sont appréciés pour leur facilité de préparation et de consommation, bien qu'il soit difficile de trouver des ingrédients de qualité et de garantir une formulation appropriée pour garantir leur efficacité (**Brendler et al., 2022**).

6.2. Les extraits standardisés

Les extraits standardisés sont rigoureusement contrôlés pour garantir des niveaux constants de composés actifs, issus d'une sélection rigoureuse de sources végétales et de périodes de récolte optimales, qui maximisent les rendements phytochimiques (**Alamgir, 2017**).

6.3. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE) sont des mélanges complexes de métabolites secondaires volatils extraits de plantes aromatiques, notamment de feuilles, de fleurs, de fruits et de graines. Ils sont constitués de composés de faible poids moléculaire tels que les flavonoïdes, les terpénoïdes et les phénylpropanoïdes, présentant diverses propriétés médicinales telles que des effets antimicrobiens, antioxydants, anti-inflammatoires et antiviraux (**Raghuvanshi et al., 2023**)

6.4. Les poudres

Les poudres peuvent être conçues pour optimiser la libération d'ingrédients actifs, comme en témoignent les poudres galéniques triphasiques qui combinent des effets immédiats et différés grâce à différents composants tels que le carbonate de calcium et le charbon (**Alban, 2008**). Les plantes réduites en poudre, grâce à un mortier ou un moulin, peuvent être utilisées aussi bien en usage interne qu'externe (**Delille, 2007**).

6.5. Les teintures

Les teintures sont préparées à partir de poudres végétales sèches, avec un degré d'alcool variable (60° à 90°) selon la solubilité des principes actifs (**Grosmond, 2001**). Les teintures, qui contiennent souvent des solutions hydroalcooliques, facilitent l'absorption des principes actifs lipophiles par les muqueuses, renforçant ainsi les effets thérapeutiques pour des affections telles que les troubles du sommeil (**Perovitch & Auzerie, 2014**).

Matériel et méthodes

1. Objectif

Cette étude visait à évaluer l'efficacité *in vitro* de trois plantes médicinales – *Citrus limon* L (citron), *Ziziphus lotus* L (jujubier sauvage) et *Silybum marianum* L (chardon-Marie) – sur la dissolution des calculs biliaires et rénaux.

Parallèlement, nous avons analysé leur teneur en composés phénoliques (polyphénols totaux et flavonoïdes) et leur activité antioxydante, afin de corrélérer ces propriétés avec leur potentiel litholytique (capacité à dissoudre les calculs).

2. Type et cadre d'étude *in vitro*

Cette recherche expérimentale a été conduite selon les principaux axes suivant :

2.1. Analyse des substrats pathologiques : Caractérisation physico-chimique des calculs biliaires et rénaux utilisés comme substrats expérimentaux

2.2. Évaluation des extraits végétaux : Extraction et standardisation des principes actifs à partir des plantes médicinales sélectionnées

2.3. Profilage phytochimique incluant :

✓ Dosage spectrophotométrique des polyphénols totaux

✓ Quantification des flavonoïdes totaux

2.4. Évaluation du potentiel antioxydant par méthodes validées

2.5. Tests *in vitro* de litholyse sur modèles de calculs biliaires et rénaux

3. Contexte expérimental

L'ensemble des analyses a été réalisé dans les installations du Département des Sciences Biologiques de l'Université de Relizane, utilisant les équipements des laboratoires pédagogiques selon des protocoles standardisés.

4. Préparation des extraits des plantes

4.1. Préparation des matériaux végétaux

Les espèces végétales sélectionnées pour cette étude comprenaient le *Citrus limon* ainsi que trois plantes médicinales : *Silybum marianum*, *Ziziphus lotus* L et *Citrus limon* L. Avant leur utilisation, les plantes médicinales ont été soigneusement lavées pour éliminer toute impureté. Les écorces de citron ont ensuite été séchées à l'ombre, à température ambiante, puis broyées afin d'obtenir une poudre fine. De même, le chardon-Marie (*Silybum marianum*) et le *Ziziphus lotus* L ont été broyés avant leur emploi.

4.2.L'étude *in vitro*

L'extrait des plantes utilisée a été préparé par infusion, de matière sèche dans de solution physiologique bouillante, la solution étant utilisée par ailleurs comme milieu témoin pour apprécier les modifications de masse des calculs, conformément à la méthode décrite par (Hannache *et al.*,2012).

4.3.Dosages et évaluation des activités antioxydants

Une infusion aqueuse a été préparée en utilisant 3 g de poudre de chaque plante médicinale, à savoir *Silybum marianum*, *Ziziphus lotus L* et les écorces de *Citrus limon* (citron), mélangés à 100 mL d'eau distillée. Le mélange a été soumis à une agitation continue pendant 30 minutes, puis filtré. L'extrait obtenu a été concentré par évaporation sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif (Rotavapor), réglé à une température de 50 °C.

4.4.Le calcul du rendement des extraits

Le rendement de l'extraction correspond au pourcentage de métabolites secondaires dans le solvant organique ou aqueux utilisé pour l'extraction (Abe *et al.*, 2010). Il est défini comme le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue après évaporation du solvant organique ou aqueux et la masse de la poudre végétale utilisée. Ce rendement est calculé par

$$R = (M / M_0) \times 100$$

- **R** : représente le rendement (exprimé en pourcentage)
- **M** : correspond à la masse de l'extrait sec après évaporation du solvant (en gramme)
- **M₀** : désigne la masse initiale de l'échantillon végétal sec (en gramme)

5. Les analyses des calculs biliaires et rénaux

5.1.Origine des calculs biliaires utilisés

Un calcul biliaire a été prélevé chez un patient masculin de 82 ans lors d'une intervention chirurgicale réalisée à l'hôpital Mohamed Boudiaf de Relizane. Avant l'évaluation du pouvoir de dissolution par les extraits végétaux, l'échantillon a été soigneusement rincé à l'eau distillée pour éliminer les résidus biologiques, puis séché pendant 16 heures à température ambiante. La masse du calcul a ensuite été déterminée à l'aide d'une balance analytique de précision.



Figure 11: Calculs biliaire utilisé



Figure 12: Calculs urinaire utilisé

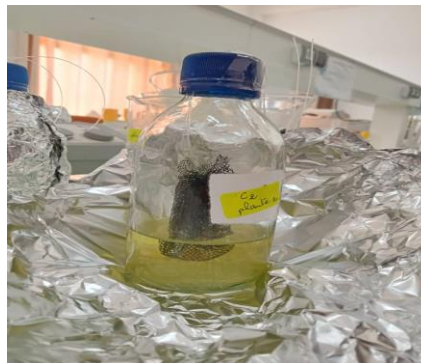


Figure 13: Flacon contenant calculs avec l'extrait aqueux



Figure 14: Incubateur agitateur de type FAITHFUL



Figure 15: Séchage des calculs

6. L'étude de l'activité antioxydante en utilisant le DPPH

6.1.Principe

La méthode DPPH mesure l'activité antioxydante en évaluant la capacité des antioxydants à réduire le radical DPPH stable, ce qui entraîne un changement de couleur (**figure 16**). Le degré de décoloration, quantifié à l'aide de spectrophotomètres UV-Vis, indique la capacité antioxydante des échantillons testés (**Al failah et al., 2024**).

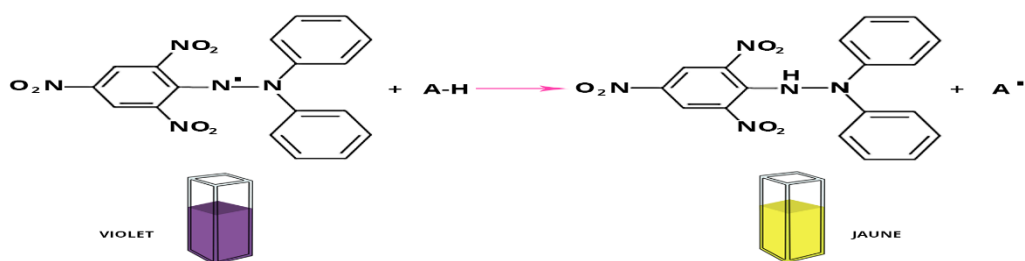


Figure 16: Réduction du radical DPPH par un antioxydant

6.2.Mode opératoire

Le protocole expérimental a été adapté de la méthode décrite par (**Sanchez-Moreno et al.,1998**). Une solution mère de DPPH a été préparée en dissolvant 1 mg de DPPH dans 25 mL de méthanol pur. Pour chaque test, 50 μ L d'extrait à différentes concentrations ont été mélangés à 1950 μ L de la solution méthanolique de DPPH. Un contrôle négatif a été constitué en combinant 50 μ L de méthanol avec 1950 μ L de solution de DPPH. Après une incubation de 30 minutes à température ambiante à l'abri de la lumière, l'absorbance a été mesurée à 517 nm en utilisant un blanc approprié comme référence.

Trois molécules de références : l'acide ascorbique, la catéchine et la quercétine ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires comme un contrôle positif à différentes concentrations croissantes.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de réduction du DPPH à l'égard de la moyenne des pourcentages de trois mesures issues pour chaque extrait de concentrations différentes, selon la formule suivante :

$$\text{DPPH (\%)} = [(\text{Do contrôle} - \text{Do échantillon}) / \text{Do contrôle}] \times 100$$

- ✓ DPPH (%) : pourcentage de réduction du DPPH
- ✓ DO contrôle : Densité du tube contrôle négatif.
- ✓ DO échantillon : Densité optique de l'échantillon

La concentration inhibitrice médiane (CI50) correspond à la concentration d'extrait nécessaire pour réduire de 50 % la quantité de DPPH libre. Cette valeur a été déterminée à partir des courbes dose-réponse, représentant le pourcentage d'inhibition en fonction des différentes concentrations testées (**Samarth et al., 2008**).

7. Dosage de polyphénols

7.1.Principe

Les polyphénols sont des composés biologiquement actifs dotés de propriétés antioxydantes présentes dans divers aliments. Leur teneur est déterminée à l'aide de méthodes colorimétriques, en particulier les méthodes Folin-Ciocalteu (**figure 17**), et ISO 9648-1988, qui mesurent l'intensité du changement de couleur lié à la concentration en polyphénols (**Gómez Sierra et al., 2022**).

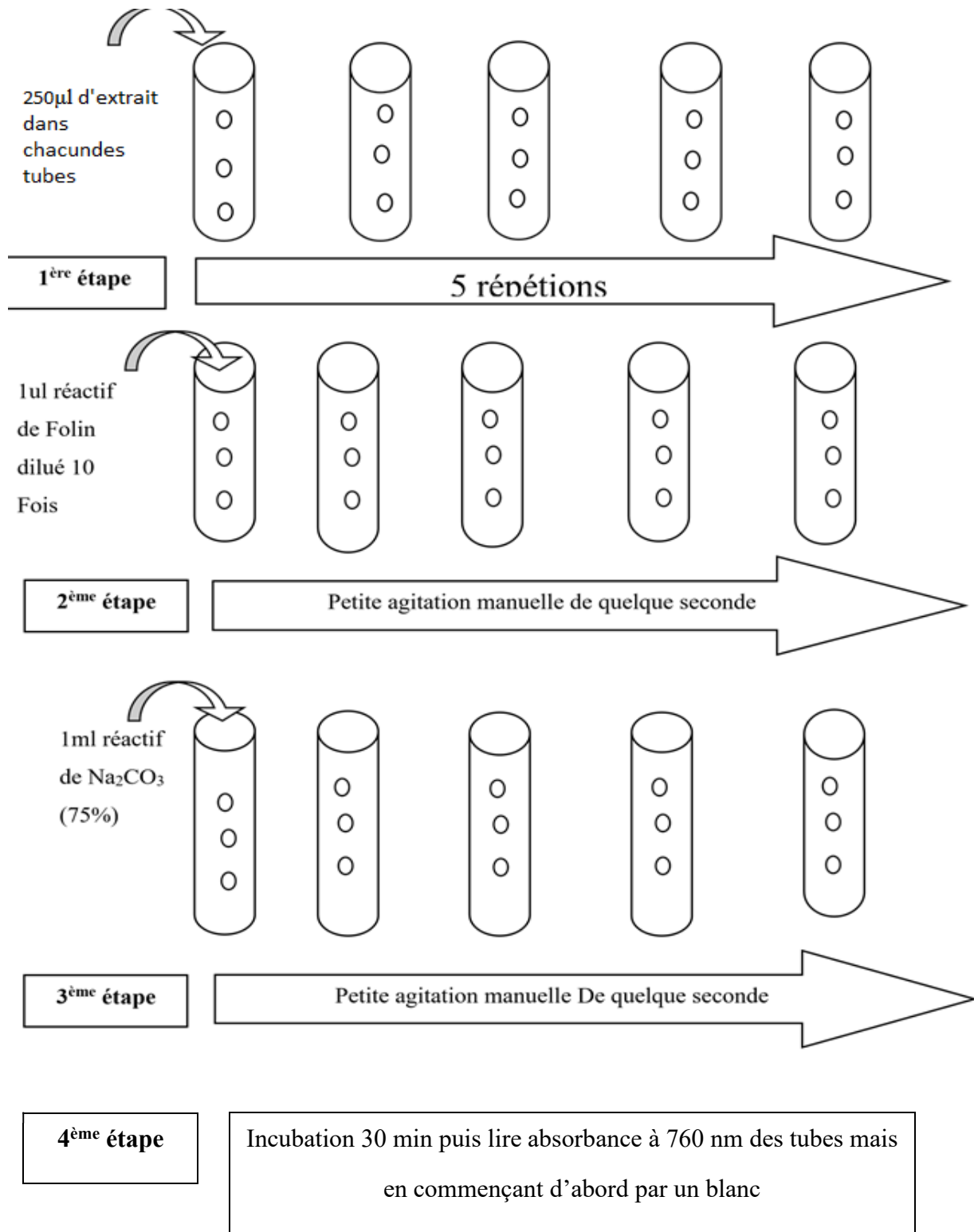


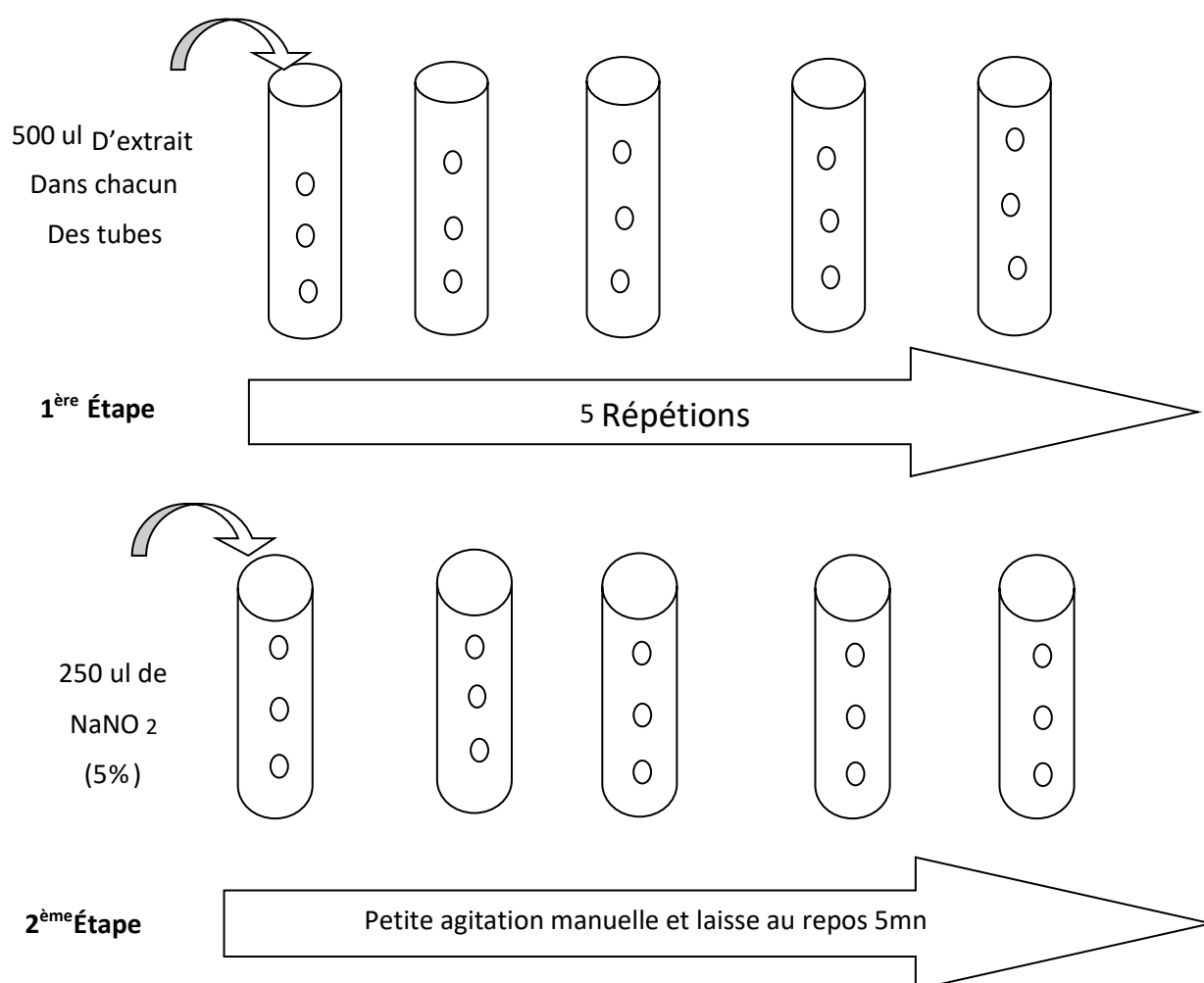
Figure 17: Protocole du dosage des composées phénoliques

8. Dosages des flavonoïdes

8.1.Principe

La quantification des flavonoïdes est effectuée par spectrophotométrie selon le protocole de (Zhishen et al.1999) (figure18). Cette méthode repose sur la formation de deux complexes colorés : un complexe jaune avec l' AlCl_3 et un complexe rose en présence de NaOH . L'absorbance est mesurée à 510 nm. Pour la calibration, une courbe d'étalonnage est générée en utilisant la catéchine comme référence.

8.2.Mode opératoire



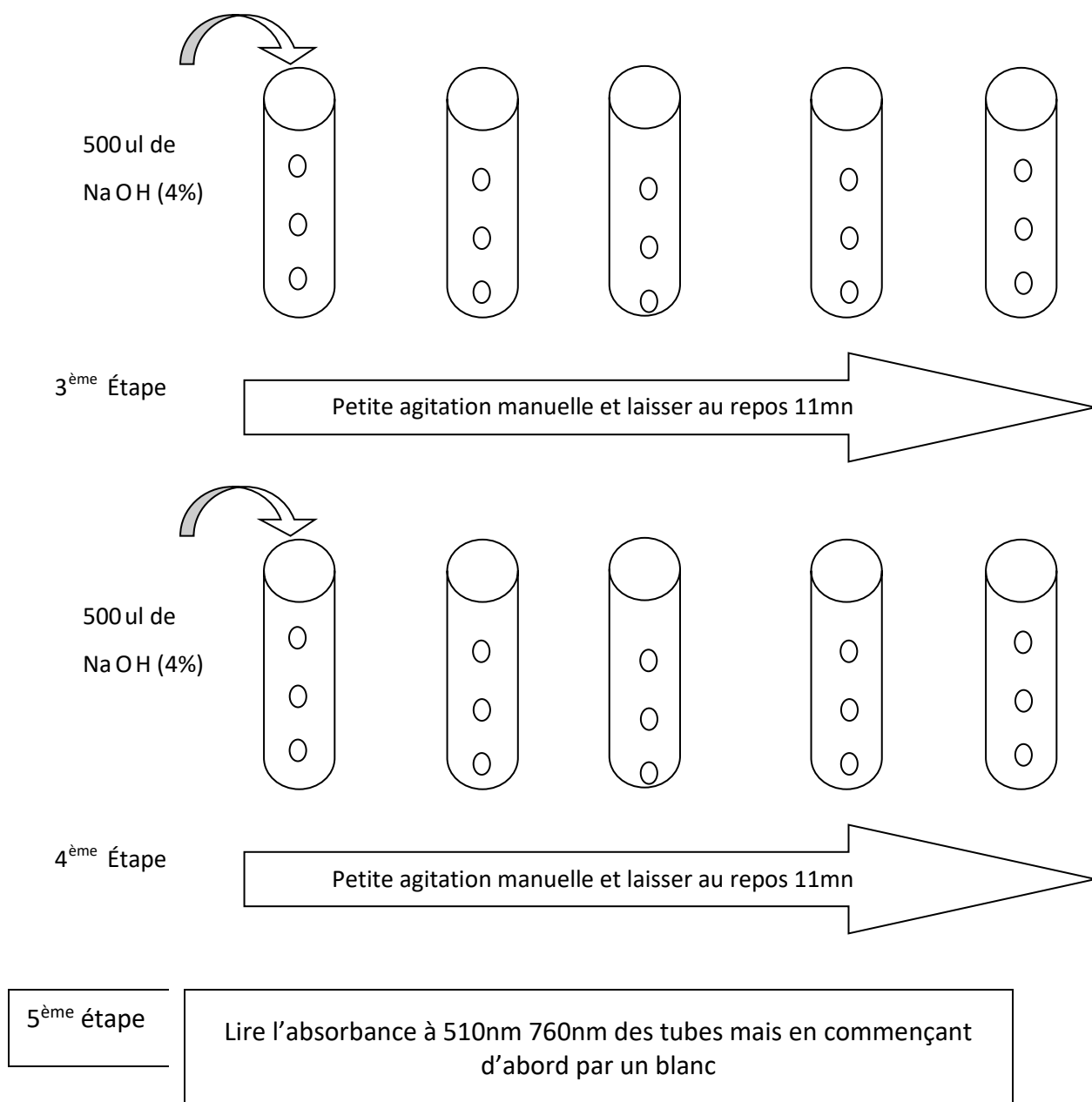


Figure 18: Protocole du dosage des composées flavonoïdes

9. Analyses microbiologiques

Les analyses microbiologiques des compléments alimentaires sont cruciales pour garantir la sécurité des consommateurs, compte tenu notamment de la prévalence de la contamination microbienne dans ces produits (**tableau 4**). Des études indiquent qu'une proportion importante des compléments alimentaires, en particulier ceux contenant des ingrédients d'origine végétale, présentent divers niveaux de contamination bactérienne et fongique. Cet aperçu abordera les types de contaminants détectés, leurs implications pour la santé des consommateurs et la nécessité d'améliorer les mesures de contrôle de la qualité.

Tableau 4: Critères microbiologiques à rechercher dans les compléments alimentaires à base des plantes médicinales

Types des micro-organismes	Milieux	Incubation	Durée
Les germes aérobies	PCA	30 °C	72H
Levures et moisissures	PDA	25 °C	5jours
<i>Escherichia coli</i>	GN	37 °C	18H à 24H
<i>Salmonella</i>	HEKTOEN	37 °C	24H
<i>Staphylococcus aureus</i>	CHAPMAN	37 °C	24H à 48H
<i>Enterobacter</i>	MACCONKEY	37 °C	24H
<i>Candida albicans</i>	Sabouraud	37 °C	48H

Résultats et discussion

1. Résultat du l'analyse du calcul biliaire

L'analyse du calcul biliaire par FTIR a révélé la présence d'un calcul biliaire de type cholestérol (**Figure 19**).

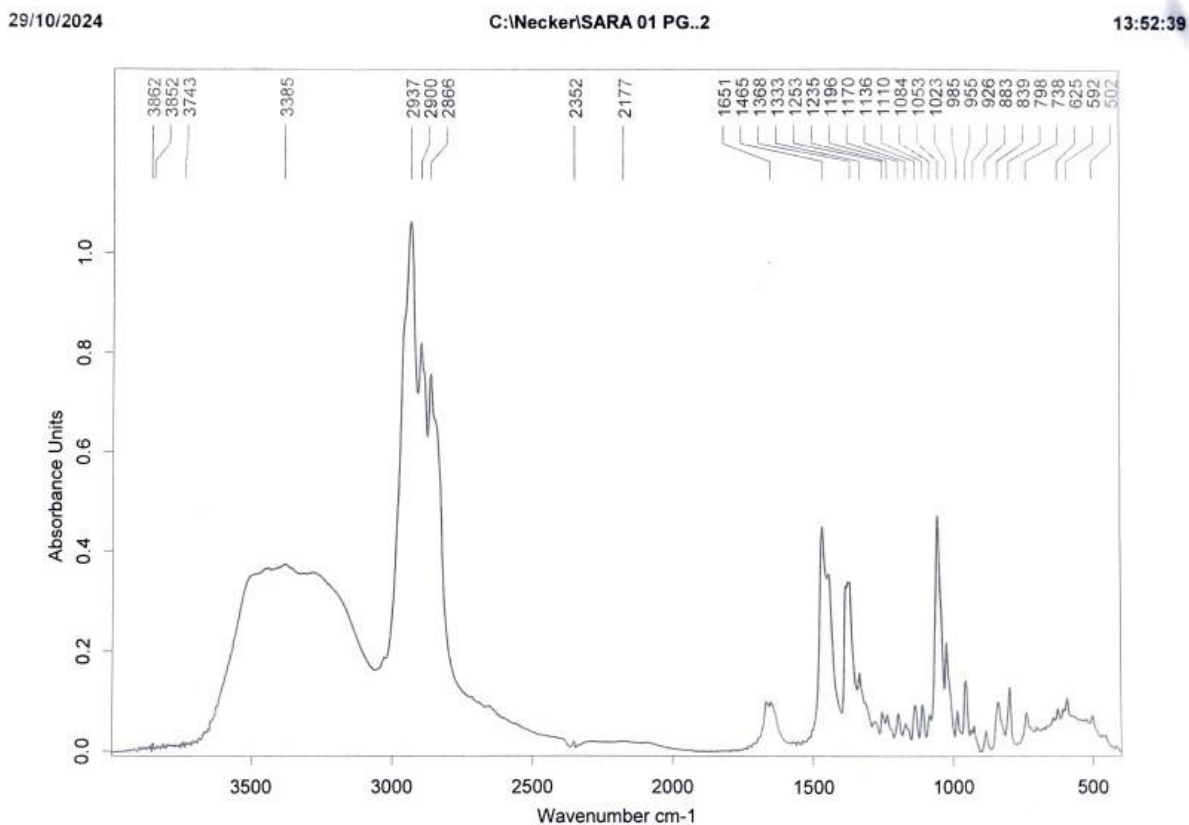


Figure 19: Profil du spectre du calcul de cholestérols réalisé à l'aide du FTIR

L'analyse a mis en évidence un calcul mesurant 3 cm de longueur pour un poids de 11,35 g. L'examen morphologique a révélé une structure sphérique de couleur brun-jaunâtre, présentant une surface rugueuse. La section transversale montrait une coloration jaune à brun-jaunâtre avec une disposition radiaire en couches concentriques (structure armillaire) et un noyau dépourvu de stratification distincte. Ces caractéristiques morphologiques sont évocatrices d'un calcul cholestérolique (**Figure 20**).



Figure 20: Calcul de cholestérol

2. Résultats de l'analyse des calculs rénaux

L'analyse du calcul rénaux par FTIR a révélé la présence d'un calcul urinaire de type cystine pure (Figure 20).

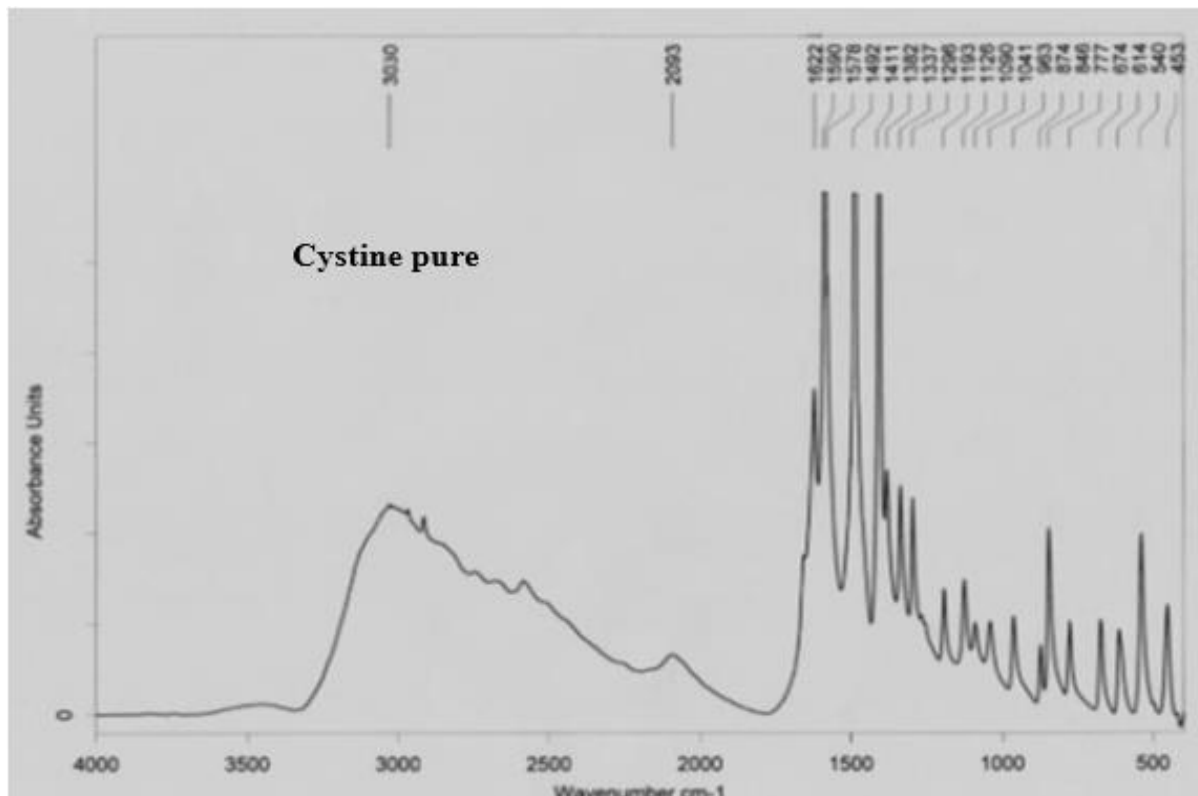


Figure 21: Profil du spectre du calcul de cystine réalisé à l'aide du FTIR.

L'analyse a mis en évidence un calcul urinaire. L'examen morphologique a révélé une structure Granuleux brun à jaune, section radiale de couleur Jaune à brun clair. Ces caractéristiques morphologiques sont évocatrices d'un calcul de cystine pure.

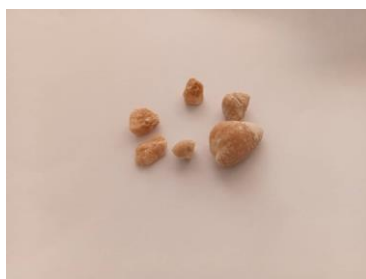


Figure 22: Calculs de cystine

3. Résultat de l'étude *in vitro*

3.1. Evaluation de changement et la perte de la masse des calculs biliaires

Durant l'étude *in vitro*, des variations de la masse des calculs biliaires ont été observées pour les trois extraits testés : *Citrus limon* L, *Silybum marianum* L et *Ziziphus lotus* L (**Annexe 1**). Une réduction plus marquée de la masse a été constatée avec les extraits de *Ziziphus* L et *C. limon*, comparativement à *S. marianum*, suggérant une efficacité différentielle entre ces composés végétaux .

3.2. Evaluation de changement et la perte de la masse des calculs urinaires

Les deux extraits, *Silybum marianum* et *Ziziphus lotus* L, ont induit une réduction notable de la masse des calculs rénaux, avec une tendance à une dissolution totale marquée pour *Silybum marianum* dès la 7ème semaine .

Les lithiases biliaires et urinaires, caractérisées par la formation de calculs, peuvent être traitées par des approches naturelles impliquant *Ziziphus lotus* L, le chardon-Marie (*Silybum marianum*) et le citron (*Citrus limon*).

Ziziphus lotus L agit sur les lithiases urinaires grâce à ses propriétés diurétiques et anti-cristallisation des oxalates de calcium (**Bahmani et al., 2016 ; Al-Snafi, 2018**), tandis que ses flavonoïdes et saponines pourraient moduler la composition biliaire, réduisant ainsi le risque de calculs biliaires.

Le chardon-Marie, riche en silymarine, stimule la sécrétion biliaire (effet cholérétique), favorisant l'élimination des petits calculs biliaires (**Abenavoli et al., 2018**), et inhibe également la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins (**Tavakkoli et al., 2011**).

Quant au citron (*Citrus limon*), l'acide citrique, agit en réduisant la saturation de la bile en cholestérol tout en augmentant la concentration en sels biliaires, ce qui limite la formation de calculs (**Igimi et al., 1991**). Des études ont également mis en évidence que les flavonoïdes du citron, comme l'héspéridine, exercent une action antioxydante et anti-inflammatoire bénéfique pour la fonction hépatobiliaire (**Garg et al., 2001**).

Ces plantes agissent via plusieurs mécanismes, incluant l'inhibition de la cristallisation, l'augmentation du volume urinaire et la modulation de la composition biliaire. Bien que prometteuses (**tableau 5**), des études cliniques *in vivo* supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et standardiser leur usage thérapeutique.

Tableau 5: Tableau des plantes utilisées et leur effet anti-lithiasique

Plante	Effet Anti-Lithiasique	Références
<i>Ziziphus lotus L</i>	Inhibition des calculs rénaux (oxalate de calcium)	Al-Snafi (2018), Bahmani et al. (2016)
Chardon-Marie (<i>Silybum marianum</i>)	Cholérétique, hépato protecteur, anti-cristallisation urinaire	Abenavoli et al. (2018), Tavakkoli et al. (2011)
Citron (<i>Citrus limon</i>)	Augmentation du citrate urinaire, dissolution des calculs biliaires	Kang et al. (2007), Penniston et al. (2007)

4. Les analyses phytochimiques :

Les tests phytochimiques sur les plantes médicinales sont essentiels pour identifier les composés bioactifs qui contribuent à leur potentiel thérapeutique. Ces tests se concentrent généralement sur des composés phytochimiques clés tels que les flavonoïdes et les polyphénols, ainsi que sur l'activité antioxydante évaluée par des méthodes telles que le test DPPH (**Annexe 2**).

Les analyses quantitatives des composés phénoliques et flavonoïdes révèlent des profils phytochimiques distincts entre *Chardon-marie* (*Silybum marianum*) et *Ziziphus* (*Ziziphus lotus L*) (**Tableau 06**), reflétant leurs spécificités métaboliques et leurs potentiels d'applications thérapeutiques. Le *Ziziphus* se distingue par une teneur exceptionnellement élevée en phénols totaux (**23,58 mg EAG/mL**), suggérant une forte capacité antioxydante. Cette richesse en polyphénols corrobore son usage traditionnel dans la gestion du stress oxydatif et des inflammations chroniques. À l'inverse, le *Chardon-marie* affiche une concentration modeste en phénols (**1,11 mg EAG/mL**), reflétant son profil biochimique particulier où dominent des métabolites spécialisés comme la silymarine. Ce complexe de flavonolignanes (incluant la silybine, silychristine et silydianine) est largement documenté pour ses effets hépato protecteurs, notamment via des mécanismes antioxydants, anti-fibrotiques et de stimulation de la régénération hépatocytaire (**Federico et al., 2017 ; Abenavoli et al., 2018**).

Concernant les flavonoïdes, les deux plantes présentent des teneurs comparables (*Chardon-marie* : **2,30 mg CEQ/mL** ; *Ziziphus* : **2,14 mg CEQ/mL**), indiquant une présence équilibrée de composés comme la quercétine ou la rutine, aux effets vas protecteurs et anti-inflammatoires. La légère supériorité du *Chardon-marie* pourrait être liée à sa production de flavonolignanes, tandis que le *Ziziphus* pourrait synthétiser davantage de flavonoïdes glycosylés, moins réactifs dans le dosage utilisé.

Tableau 6: Les résultats des tests phytochimiques réalisées

Les plantes	Dosage des phénols	Dosage des flavonoïdes
<i>Chardon-marie</i>	1.11(mg EAG/ml)	2.30 (mg CEQ/ml)
<i>Ziziphus lotus</i>	23.58(mg EAG/ml)	2.14 (mg CEQ/ml)

La courbe de référence de l'acide ascorbique (**Annexe 2**) a révélé une valeur d'IC₅₀ = 3,65 µg/mL, également, ($R^2 = 0,9936$) établit un standard de qualité pour notre étude, confirmant à la fois la validité de notre protocole DPPH et fournissant une base de comparaison absolue. Son efficacité supérieure (96% d'inhibition à 120 µg/mL) souligne néanmoins les défis à relever pour les antioxydants naturels, tant en termes d'activité que de stabilité.

Le graphique illustrant l'activité antioxydante de l'extrait de Chardon-Marie (**figure 25**) révèle une excellente corrélation linéaire entre la concentration et l'effet inhibiteur, comme en témoigne l'équation de régression $y = 3,6574x + 24,287$ présentant un coefficient de détermination exceptionnel ($R^2 = 0,9899$). Cette relation dose-dépendance particulièrement marquée indique une réponse antioxydante très prévisible dans la plage de concentrations testées (0-3,5 unités).

La valeur d'IC₅₀ = **7,04 µg/mL** obtenue positionne le Chardon-Marie parmi les extraits végétaux les plus performants, surpassant de nombreuses références communes et se rapprochant des standards antioxydants comme l'acide ascorbique. Cette remarquable activité est principalement attribuable à sa teneur élevée en silymarine, un complexe de flavonolignanes (silybine, silychristine, silydianine) reconnus pour leur puissant effet piègeur de radicaux libres. Ces composés agissent par différents mécanismes, incluant la donation d'atomes d'hydrogène et la stabilisation des espèces réactives de l'oxygène.

Ces résultats confirment le potentiel du Chardon-Marie comme source naturelle d'antioxydants pour des applications pharmaceutiques.

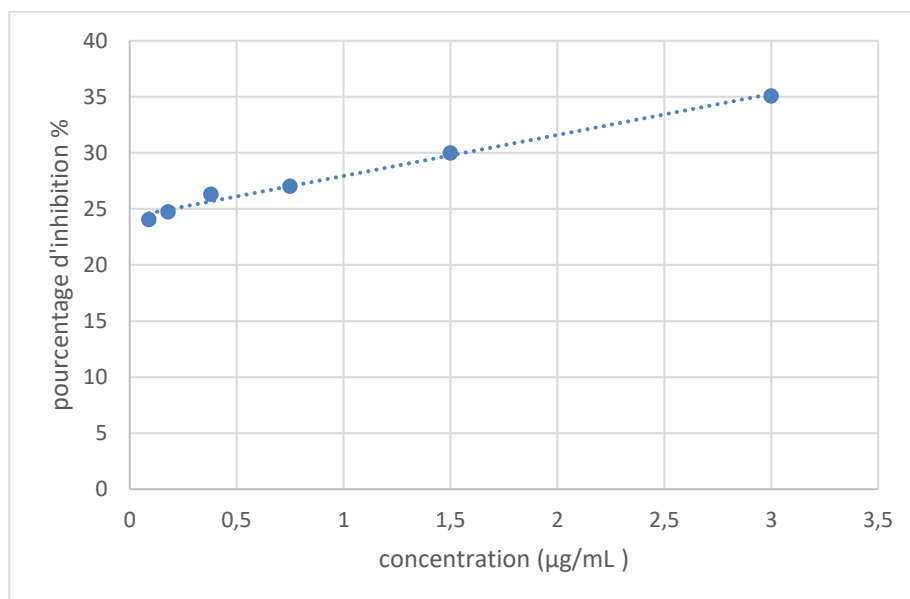


Figure 23: L'activité antioxydante de chardon

L'analyse de l'activité antioxydante de *Ziziphus lotus L* par test DPPH (**figure 26**) révèle une relation dose-dépendante significative, modélisée par l'équation $y = 3,4378x + 20,461$ ($R^2 = 0,9785$), démontrant une corrélation linéaire robuste entre la concentration et l'inhibition des radicaux libres. La valeur d' $IC_{50} = 8,61 \mu g/mL$ confirme l'efficacité remarquable de cet extrait, se positionnant comme plus puissant que de nombreux extraits végétaux référencés et proche de standards comme l'acide ascorbique ($IC_{50} = 3,65 \mu g/mL$). Cette activité est attribuée à sa richesse en composés phénoliques (acide gallique, acide ellagique) et flavonoïdes (quercétine, rutine), connus pour leur capacité à neutraliser les radicaux libres via des mécanismes de transfert d'électrons ou de chélation des métaux. (Abdoul-Azize, 2016).

Bien que ces résultats soulignent le potentiel de *Ziziphus lotus L* comme antioxydant naturel pour des applications pharmaceutiques, des études complémentaires seraient nécessaires pour optimiser son utilisation et explorer d'éventuelles synergies moléculaires. Ces données corroborent néanmoins son intérêt comme alternative prometteuse aux antioxydants synthétiques.

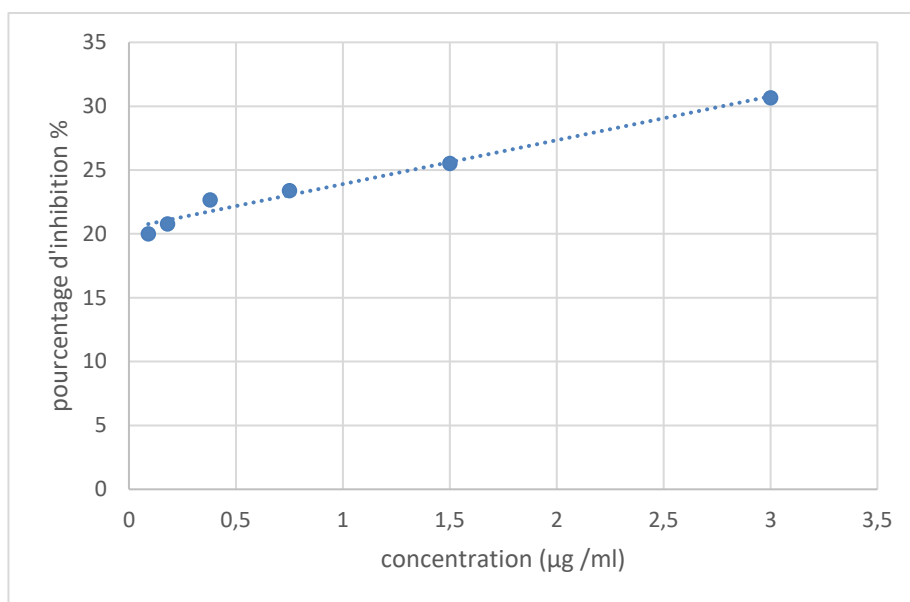


Figure 24: L'activité antioxydante de *Ziziphus lotus*

Le graphique illustrant l'activité antioxydante de *Citrus limon* (**figure 27**) révèle une relation linéaire marquée ($y=9,1702x+35,938$; $R^2=0,9857$), confirmant une réponse dose dépendante robuste. Cette corrélation peut s'expliquer par la présence de composés bioactifs majeurs, notamment le limonène (représentant 60–80%), le β -pinène et le γ -terpinène. Leurs groupes fonctionnels jouent un rôle clé dans la neutralisation des radicaux libres (**Mitić et al., 2021**).

Le citron démontre une activité antioxydante exceptionnelle, avec un IC50 de 1,53 µg/mL (test DPPH). Cette performance est liée à sa composition riche en limonène (~70%) et en γ -terpinène, dont les groupes fonctionnels (doubles liaisons C=C) favorisent la neutralisation des radicaux libres (**Viuda-Martos et al., 2008 ; Choi et al., 2014**).

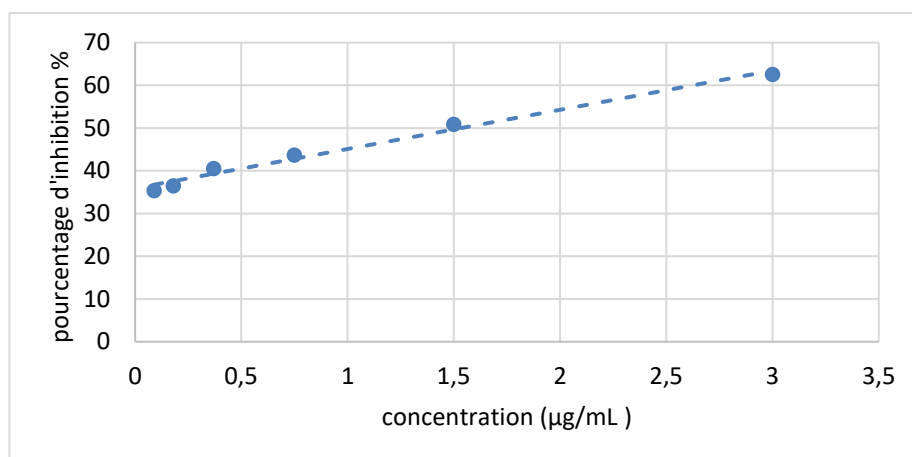


Figure 25:L'activité antioxydante de citron

5. Résultats de l'analyse de contamination :

Cette étude a démontré l'absence de contaminants microbiologiques dans notre complément alimentaire formulé à partir de plantes médicinales sélectionnées (chardon-Marie, *Ziziphus lotus* et citron) (**figure 28, 29, 30, 31, 32, 33**). Ces résultats remarquables méritent une analyse approfondie quant au rôle des propriétés intrinsèques de ces plantes dans la prévention de la contamination microbienne.

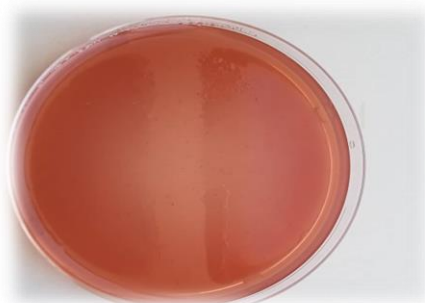


Figure 26:Absence de croissance des *Enterobacter* sur milieu MACCONKEY

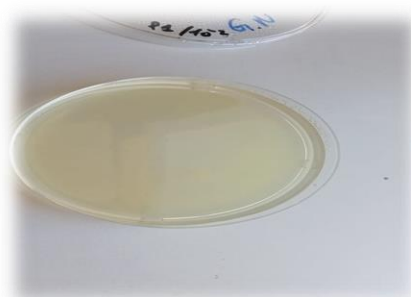


Figure 27:Absence de croissance des *E. coli* sur milieu GN



Figure 28: Absence de croissance de *Salmonella* sur le milieu HEKTOEN

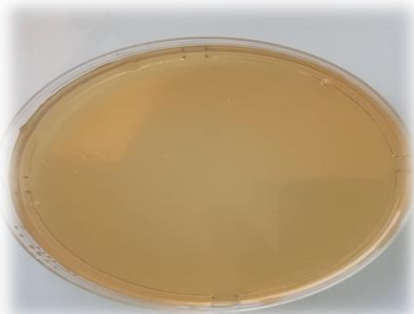


Figure 29: Absence de croissance des germes aérobies sur le milieu PCA



Figure 31: Absence de croissance de *Staphylococcus aureus* sur le milieu CHAPMAN



Figure 30: Absence de croissance de Levures et moisissures sur le milieu PDA

Conclusion générale

Notre étude a exploré le potentiel thérapeutique de trois plantes médicinales (*Silybum marianum*, *Citrus limon* L. et *Zizyphus lotus* L.) contre les calculs biliaires et urinaires. Nous avons analysé également leur composition en polyphénols, flavonoïdes et tanins, ainsi que leur activité antioxydante.

En ce qui concerne l'activité litholytique, les résultats *in vitro* ont mis en évidence une dissolution complète des calculs rénaux après 7 semaines de traitement avec *Silybum marianum*, cependant *Zizyphus lotus* L. a également démontré une action notable. A l'inverse *Zizyphus lotus* L. et *Citrus limon* ont présenté une action dissolvante significativement supérieure à celle de *Silybum marianum* contre les calculs biliaires avec une réduction marquée de la masse des calculs.

L'analyse des propriétés antioxydantes a démontré une activité différentielle significative parmi les extraits testés. Le citron (*Citrus limon* L.) a présenté l'activité la plus élevée ($IC_{50} = 1,53 \mu\text{g/mL}$), suivie de *Silybum marianum* ($IC_{50} = 7,04 \mu\text{g/mL}$) et *Zizyphus lotus* L. ($IC_{50} = 8,61 \mu\text{g/mL}$), reflétant leurs compositions phytochimiques distinctes.

Zizyphus lotus L. présente une teneur exceptionnelle en polyphénols (23,58 mg EAG/mL), également ce qui explique son activité antioxydante significative. En revanche, *Silybum marianum*, bien que moins riche en polyphénols totaux, présente une concentration appréciable en flavonoïdes (2,30 mg CEQ/mL) et doit son activité antioxydante remarquable ($IC_{50} = 7,04 \mu\text{g/mL}$) à sa teneur en silymarine, un complexe de flavonolignanes aux propriétés hépato protectrices

Les tests microbiologiques ont confirmé l'absence totale de contaminants dans les formulations finales, attestant à la fois de la qualité du procédé d'extraction et des propriétés antimicrobiennes intrinsèques des plantes sélectionnées.

Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique des extraits de *Silybum marianum*, *Citrus limon* L. et *Zizyphus lotus* L. contre les lithiases biliaires et urinaires, avec des mécanismes d'action complémentaires. Leur sécurité d'emploi et leur potentiel thérapeutique ouvrent des perspectives pour des traitements naturels innovants. Ces résultats renforcent l'intérêt de la phytothérapie dans la prise en charge des calculs biliaires et urinaires.

Références bibliographiques

A

1. Abdu, S. M., & Assefa, E. M. (2025). Prevalence of gallstone disease in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*, 12(1), e001441. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001441>
2. Ahmad, N., Rehman, I. U., Khan, K., Javed, M., Faisal, M., & Naz, R. (2024). The Impact of Lifestyle Factors on the Development of Kidney Stones. *Pakistan Journal of Health Sciences*, 124-128. <https://doi.org/10.54393/pjhs.v5i11.1911>
3. Akhmedov, F. K. (2023). Ultrasound Diagnosis of Urolithiasis. *Journal of Advanced Zoology*, 44(S6), 1699-1706. <https://doi.org/10.17762/jaz.v44is6.2593>
4. Akmal, A. M., Putra, B. P., Darmaningrat, C. I. A. A., Nariswari, I. G. A. R. C. N., Srigede, L., & Budyono, C. (2022). Management of Cholelithiasis with Concomitant Choledocholithiasis. *Acta Medica Indonesiana*, 54, 151-157.
5. Al failah, E. A., Febriyanti, R., & Amananti, W. (2024). DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY IN OIL AND RED FRUIT JUICE (*Pandanus conoideus* Lamk) WITH DPPH METHOD. *Al-Ulum: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 10(1), 30. <https://doi.org/10.31602/jst.v10i1.14371>
6. Al-Mamari, S. A. (2017). Etiology of Urolithiasis (pp. 57-111). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62437-2_6
7. Al-Mamari, S. A. (2017). Complications of Urolithiasis (pp. 121-129). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62437-2_8
8. Al-Snafi, A. E. (2018). Chemical constituents and pharmacological effects of *Ziziphus spina christi* - A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(6), 59-67.
9. Alamgir, A. N. M. (2017). Herbal Drugs: Their Collection, Preservation, and Preparation; Evaluation, Quality Control, and Standardization of Herbal Drugs (pp. 453-495). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1_10
10. Arrout, A., El Ghallab, Y., Yafout, M., Lefriyekh, M. R., & Ait Haj Said, A. (2024). Medicinal plants for gallstones: A cross-sectional survey of Moroccan patients. *Phytomedicine Plus*. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100524>

B

11. Bahmani, M., Shirzad, H., Rafieian, S., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 20(4), 292-301. <https://doi.org/10.1177/2156587215571116>
12. Barbalho, S. M., Boaro, B. L., Camarinha Oliveira, J. da S., Patočka, J., Lamas, C. B., Tanaka, M., & Laurindo, L. F. (2025). Molecular Mechanisms Underlying Neuroinflammation Intervention with Medicinal Plants: A Critical and Narrative Review of the Current Literature. *Pharmaceuticals*, 18(1), 133. <https://doi.org/10.3390/ph18010133>

13. Bashir, S., & Gilani, A. H. (2009). Antiuro lithic effect of *Bergenia ligulata* rhizome: An explanation of the underlying mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(1), 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.004>
14. BenDor, T. K., Adhikari, A., & Gyawali, G. (2023). In-vitro Dissolution Study of Gallstone with Medicinal Plant Extracts. *BIBECHANA*, 20(2), 175-182. <https://doi.org/10.3126/bibechana.v20i2.55865>
15. Berland, Y., & Olmer, M. (1991). Physico-chemical mechanisms of the formation of calculi. *La Revue Du Praticien*, 41(21), 2013-2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1784893>
16. Blake, S. M., & Blake, C. P. (2022). Kidney stone risk reduction and size reduction utilizing medical plants. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 080-088. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2022.21.1.0384>
17. Bron, D. (2021). la lithiase urinaire. Les recommandations de la Société Internationale d'Urologie (SIU).

C

18. Cabrera Chamorro, C. C., Pabón Arteaga, J. S., Caicedo Paredes, C. A., Cabrera Bravo, N., Villamil Giraldo, C. E., Chávez Betancourt, G., Zarama Márquez, R. A., & Rincón Torres, C. A. (2020). Cholelithiasis and associated complications in pediatric patients. *Cirugía Pediátrica: Organo Oficial de La Sociedad Española de Cirugía Pediátrica*, 33(4), 172-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016656/>
19. Çetin, A. (2023). Clinical Conditions, Complications of Cholelithiasis, and Symptom Scoring Suggestion. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.113358>
20. Chaudhary, A. (n.d.). Epidemiology and Trends in the Treatment of Cholelithiasis in 21st Century: A Critical Review.
21. Cloutier, V. (2015). les calculs rénaux. *Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you. world journal of urology*, 69-157.
22. Coe, F. L., Evan, A., & Worcester, E. (2005). Kidney stone disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(10), 2598-2608. <https://doi.org/10.1172/JCI26662>

D

23. Daudon. (2016). Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *compte rendus chimie*, 1470-1491.
24. Daudon, M., Jungers, P., & Bazin, D. (2018). Revisiting the chemical diversity in renal calculi: A compendium of stone composition worldwide. *Comptes Rendus Chimie*, 21(9), 885-901. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.03.004>
25. Denzer, U. (2018). Diagnostik bei Cholelithiasis. *Der Gastroenterologe*, 13(1), 23-29. <https://doi.org/10.1007/S11377-017-0217-6>
26. Djelloul, Z., Djelloul, A., Bedjaoui, A., Kaid-Omar, Z., Attar, A., Daudon, M., & Addou, A. (2006). Urinary stones in Western Algeria: study of the composition of 1,354 urinary stones in

relation to their anatomical site and the age and gender of the patients. *Progres En Urologie*, 16(3), 328-335.

E

27. Ester. (2022). les calculs rénaux. magazine brésilien sur la santé.

F

28. Fang, H., Deng, J., Chen, D., Diao, P., Peng, L., Lai, B., Zeng, Y., & Han, Y. (2023). Univariable and multivariable mendelian randomization study revealed the modifiable risk factors of urolithiasis. *PLOS ONE*, 18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290389>
29. Febyan, R. (2020). Cholelithiasis: A Brief Review on Diagnostic Approach and Management in Clinical Practice. 15(3), 1-5. <https://doi.org/10.19080/ARGH.2020.15.555913>

G

30. Gautam, M. K., Gautam, M. K., Chowdhury, S. R., Pawar, S., Chakraborty, R., Dash, B., Deb, N. K., Mondal, S., & Teli, A. (2024). Preclinical Pharmacology of Some Important Indian Medicinal Herbs in Animal Models and Their Mode of Action. 212-227. <https://doi.org/10.2174/9789815238129124030009>
31. Glenn Preminger. (2023). Les calculs urinaires. LE MANUEL MSD.
32. Goldberg, B. (2000). Calcul rénal. American Botanical Council, publié en collaboration avec Integrative Medicine Communications.
33. Gómez Sierra, T., Sánchez Chinchillas, A., & Navarro Monroy, A. (2022). Contenido de polifenoles totales y la capacidad antioxidante en alimentos y bebidas. *Tequio*, 5(15), 53-65. <https://doi.org/10.53331/teq.v5i15.7284>
34. Gurney, S. M., Scott, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C., & Logan, B. K. (2014). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Science Review*, 26(1), 53-78. PMID: 26226970
35. Gutt, C., Schläfer, S., & Lammert, F. (2020). The Treatment of Gallstone Disease. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(9), 148-158. <https://doi.org/10.3238/ARZTEBL.2020.0148>

H

36. Hájková, V., Švecová, T., Uvíra, M., Vojtíšek, T., & Handlos, P. (2021). Various fatal complications of urolithiasis. *Forensic Science Medicine and Pathology*, 17(3), 513-516. <https://doi.org/10.1007/S12024-021-00380-2>
37. Hamm, L. L., Nakhoul, N., & Hering-Smith, K. S. (2015). Acid-Base Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2232-2242. <https://doi.org/10.2215/CJN.07400715>
38. Hu, M. L., Rayner, C. K., Wu, K. L., Chuah, S. K., Tai, W. C., & Chou, Y. P. (2013). Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*, 19(1), 105-110. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i1.105>

I

39. Igimi, H., et al. (1991). Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, and citrus reticulata extract in vitro. *Gastroenterology Japonica*, 26(6), 741-746. <https://doi.org/10.1007/BF02782863>

J

40. Jarrar, B. M., & Al-Rowaili, M. A. (2011). Chemical composition of gallstones from Al-jouf province of Saudi Arabia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 18(2), 47-52. <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/54672/1/mj11021.pdf>
41. Jibhkate, Y. J., AWACHAT, A. P., Lohiya, R., Umekar, M. J., Hemke, A. T., & Gupta, K. (2023). Extraction: An important tool in the pharmaceutical field. *International Journal of Science and Research Archive*, 10(1), 555-568. <https://doi.org/10.30574/ijrsra.2023.10.1.0768>
42. Juge, A. (2008). Triphasic galenic powder for carrying active agents e.g. insecticides in animals, comprises a powder based on calcium carbonate to obtain an immediate effect and a powder made from charcoal or another substance such as cellulose. <https://europepmc.org/article/PAT/FR2933298>

K

43. Kang, D. E. et al. (2007). Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *Journal of Urology*, 177(4), 1358-1362. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.058>
44. Karimbayev, K. (2019). Late and Rare Complications of Urolithiasis: Perinephric Abscess and Renal Replacement Lipomatosis. *Journal of Case Reports*, 8(1), 5. <https://doi.org/10.25149/JCASEREPMED.V8I1.169>
45. Kazerooni, N. L., & Dunnick, N. R. (1999). Current diagnosis and treatment of urolithiasis. *The Radiologist*, 6(3), 99-108. <https://doi.org/10.1097/00042423-199905000-00001>
46. Kremers, W. D. (2015). la lithiase urinaire. Distinguer la glomérulosclérose liée à l'âge de la glomérulosclérose liée à la maladie de la biopsie rénale : l'étude sur le vieillissement de l'anatomie du rein. *Néphrologie Dialyse Transplantation*, 2034-2039.

L

47. Lammert, F., & Matern, S. (2004). Evidence-based prevention of cholecystolithiasis. *Deutsche rénale : Wochenschrift*, 129, 1548-1550. <https://doi.org/10.1055/S-2004-829000>
48. Lammert, F., Gurusamy, K., Ko, C. W., Miquel, J. F., Méndez-Sánchez, N., Portincasa, P., ... & Wang, D. Q. H. (2016). Gallstones. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>
49. Lang, J., Narendrula, A., El-Zawahry, A., Sindhwani, P., & Ekwenna, O. (2022). Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *European Urology Open Science*, 35, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.10.008>
50. Langston, C., Gisselman, K., Palma, D., & McCue, J. (2008). Diagnosis of urolithiasis. 30(8), 447-455. <https://actualidadveterinaria.files.wordpress.com/2011/08/diagnosis-of-urolithiasis.pdf>

51. LARGERON, D. J. (2023). définition des calculs rénaux. ELSAN.
52. Letavernier, B. (2022). les calculs rénaux. Description of stone morphology and crystalluria improve.
53. Levassort, H., & Essig, M. (2024). Le rein, son anatomie et ses grandes fonctions. Soins Gériatrie, 29(165), 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.sger.2023.12.003>
54. Li, J., Zhao, Y., Xiong, Z., & Yang, G. (2023). Global, Regional, and National Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Urolithiasis in 195 Countries and Territories, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. Stomatology, 12(3), 1048. <https://doi.org/10.3390/jcm12031048>
55. Livingstone, C. (2006). définition des calculs rénaux. Textbook of Natural Medicine.
56. Ma, Y., Cheng, C., Jian, Z., Wen, J., Xiang, L., Hong, L., Wang, K., & Jin, X. (2024). Risk factors for nephrolithiasis formation: An Umbrella Review. International Journal of Surgery. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001719>

M

57. Manousi, N., Sarakatsianos, I., & Samanidou, V. F. (2019). Extraction Techniques of Phenolic Compounds and Other Bioactive Compounds From Medicinal and Aromatic Plants (pp. 283-314). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815258-4.00010-X>
58. Masch, W. R., Cronin, K. C., Sahani, D. V., & Kambadakone, A. (2017). Imaging in Urolithiasis. Radiologic Clinics of North America, 55(2), 209-224. <https://doi.org/10.1016/J.RCL.2016.10.002>
59. Miskiewicz, M., Głodzik, M., Stencel, K., Stelmaszak, K., Wojtasik, M., Ogiegło-Kowalczyk, A., Samborska, J., Więckowiak, P., Łęcka, M., & Żak, K. (2023). Influence of dietary components on the risk of urinary tract stones. Journal of Education, Health and Sport. <https://doi.org/10.12775/jehs.2023.50.01.006>
60. Mishra, V., & Singh, A. P. (2018). A Study on Risk Factors among Patients Suffering Urolithiasis. International Journal Of Medical Science And Clinical Invention, 5(3), 3580-3582. <https://doi.org/10.18535/IJMSCI/V5I3.03>
61. Moore, K. L. (2011). fonction des calculs rénaux. Aspects fondamentaux et applications cliniques.
62. Muhe, E. (2022). Epidemiology and Trends in the Treatment of Cholelithiasis in 21st Century: A Critical Review. IAR Journal of Medical Sciences, 3(01), 56-59. <https://doi.org/10.47310/iarjms.2022.v03i01.013>

N

63. Nabavi, S. F., Sureda, A., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2016). Natural products and oxidative stress-related diseases: A therapeutic perspective. Current Topics in Medicinal Chemistry, 16(22), 2469-2476. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160212122635>

64. Nabavi, S. M., Habtemariam, S., Daglia, M., & Nabavi, S. F. (2016). Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*, 65(4), 317-331. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0924-3>
65. Ndiaye, M., Dembélé, M., Kouma, A., Berete, Z. C., Sanogo, S., Traoré, O., Cissé, I., NDiaye, A. S., Guindo, I., Diarra, O., Keita, A., & Sidibé, S. (2023). Contribution of Imaging in the Diagnosis of Urinary Tract Lithiasis at the Fertilia Medical Clinic in Bamako. *SAS Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.36347/sasjm.2023.v09i10.015>
66. Nicole. (2009). Anatomie physiologie biologie 4ème édition. Maloine, 577-584.
67. Nworu, C. S., & Akah, P. A. (2015). Anti-inflammatory herbs and their molecular mechanisms of action. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 12, 52-61. <https://doi.org/10.21010/AJTCAM.V12I6.3S>

O

68. Özkan, M. (2023). The Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tract: Anatomy and Variations. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1002045>

P

69. Pahari, S., Basukala, S., Piya, U., Khand, Y., Thapa, O., & Thapa, S. S. (2023). Gallstone among Patients Presenting to the Department of Surgery in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association*, 61(260), 315-319. <https://doi.org/10.31729/jnma.8123>
70. Palacin M, G. P. (2001). les calculs rénaux.
71. Pauli, J. M. (2019). Pregnancy and Cholelithiasis (pp. 845-848). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98497-1_204
72. Penniston, K. L. et al. (2007). Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. *Journal of Endourology*, 22(3), 567-570. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0304>
73. Perovitch, P., & Auzerie, J. (2014). Galenic form for the administration of an active ingredient. <https://patents.google.com/patent/WO2014108657A1/en>
74. Peti-Peterdi, J. K.-B. (2015). les calculs rénaux. De nouvelles techniques in vivo pour visualiser l'anatomie et la fonction rénales. *Rein international*, 44-51.
75. Plotnikova, E. Yu., & Sukhikh, A. (2024). Reduction of the risk of biliary lithiasis caused by various weight reduction options in obesity. *Медицинский Совет*, 15, 114-124. <https://doi.org/10.21518/ms2024-385>
76. Portincasa, P., Moschetta, A., & Palasciano, G. (2006). Cholesterol gallstone disease. *The Lancet*, 368(9531), 230-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69044-2)
77. Portincasa, P., et al. (2006). Gallstone disease: Symptoms and diagnosis of gallbladder stones. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20(6), 1017-1029. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.05.004>

78. Pourová, J., Dias, P., Pour, M., Fialova, S. B., Czigle, S., Nagy, M., Tóth, J., Balázs, V. L., Horváth, A., Csikós, E., Farkas, Á., Horváth, G., & Mladěnka, P. (2023). Proposed mechanisms of action of herbal drugs and their biologically active constituents in the treatment of coughs: an overview. *PeerJ*, 11. <https://doi.org/10.7717/peerj.16096>

79. Preminger, G. M. (2023). les calculs rénaux. LE MANUEL MSD.

Q

80. Qader, S. W., Chua, L. S., Fournier, J., & Ozdemir, M. (2022). Potential Effect of Medicinal Plants on the Prevention of Gastric Ulcer: Mechanism of Actions. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 12, 94-108. <https://doi.org/10.29169/1927-5951.2022.12.09>
81. Qian, X., Wan, J., Xu, J., Liu, C.-Q., Zhong, M., Zhang, J., Zhang, Y., & Wang, S. (2022). Epidemiological Trends of Urolithiasis at the Global, Regional, and National Levels: A Population-Based Study. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/6807203>

R

82. Raghuvanshi, T. S., Singh, P. P., Kohar, N., & Prakash, B. (2023). Essential Oils: From Traditional to Modern-Day Applications with Special Reference to Medicinal and Aromatic Plants in India (pp. 1-26). https://doi.org/10.1007/978-981-99-4370-8_1
83. Rizky, M. I., Rabbani, M., Madani, A. F., Ramadhani, D. A., Maolidi, J., Pramana Putra, A. A. G. A. D. A., & Dwiputri, A. R. (2024). Choledocholithiasis: A Literature Review. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(4), 632-639. <https://doi.org/10.29303/jbt.v24i4.7727>
84. Romero, V., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in Urology*, 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931286>

S

85. Salvi, S. A. (2024). Extraction. 271-305. <https://doi.org/10.69613/sr8s3760>
86. Sahu, M. K., Singh, G., & Sharma, R. (2020). Herbal medicine for kidney stone, gallbladder and urinary stones: a review. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*. <https://www.jetir.org/view?paper=JETIR2004252>
87. Sahu, S., & Chourasia, A. (2018). Anti-inflammatory activity of medicinal plants: A review. 11-20.
88. Sekkoum, K., Djellouli, H. M., Belkboukhari, N., Taleb, S., & Cheriti, A. (2014). Lithiase urinaire du Sud Ouest Algérien: A propos de la composition des calculs en zone semi-aride.
89. Sequira, L., Hebbar, S., & N, R. (2023). Prevalence and associated risk factors of urolithiasis in India, a systematic review. *Biomedicine*, 43(02), 572-576. <https://doi.org/10.51248/.v43i02.2198>
90. Shabanzadeh, D. M., Sørensen, L. T., & Jørgensen, T. (2016). A prediction rule for risk stratification of incidentally discovered gallstones: Results from a large cohort study. *Gastroenterology*, 150(1), 156-167. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.002>

91. Shaffer, E. A. (2005). Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century? *Current Gastroenterology Reports*, 7(2), 132-140. <https://doi.org/10.1007/S11894-005-0051-8>
92. Smith, P. A., Sarneckis, C. J., Damberg, R. G., Herderich, M., & Jones, P. (2006). Development and application of a simple and robust assay for quantitation of tannins in grape and wine samples. 30-31. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2041192>
93. Sorokin, I., Mamoulakis, C., Miyazawa, K., Rodgers, A. L., Talati, J., & Lotan, Y. (2017). Epidemiology of stone disease across the world. *World Journal of Urology*, 35(9), 1301-1320. <https://doi.org/10.1007/S00345-017-2008-6>
94. Srh, R. (2020). Cholelithiasis: A study on clinical presentation and management. 4(1), 308-310. <https://doi.org/10.33545/SURGERY.2020.V4.I1F.355>

T

95. Tavakkoli, A. et al. (2011). Effect of *Silybum marianum* L. on kidney calculi: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 5(3), 203-208. PMID: 21525577

U

96. Ulum, M. M., & Sunarno, I. (2022). Factors That Can Affect the Occurrence Urinary Stone. *JOSAR (Journal of Students Academic Research)*, 7(1), 109-120. <https://doi.org/10.35457/josar.v8i1.2129>
97. Uru Velazco, I. N., Pacheco Villa García, L. A., Llerena Ururi, K. L., Berrocal Pacheco, P. L., Ventura Miranda, C. T., & Mejia Lengua, C. E. (2024). Risk Factors Associated With Cholelithiasis in A Public Hospital in Peru. *RGSA: Revista de Gestão Social e Ambiental*, 18(11), e09589. <https://doi.org/10.24857/rgsa.v18n11-011>

V

98. Vargas, E. J. (2024). Gallstones (pp. 455-466). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780197679753.003.0040>

W

99. Wang, D. Q. H., Afdhal, N. H., & Wang, H. H. (2018). Pharmacologic therapy of cholesterol gallstones: Current status and future perspectives. *Current Drug Targets*, 19(8), 843-850. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170915162232>
100. Wu, Y.-C., Hou, C.-P., & Weng, S.-C. (2023). Lifestyle and Diet as Risk Factors for Urinary Stone Formation: A Study in a Taiwanese Population. *Medicina*. <https://doi.org/10.3390/medicina59111895>

Z

101. Zhang, L., Zhang, X., Pu, Y.-H., Zhang, Y.-K., & Fan, J. (2022). Global, Regional, and National Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Clinical Epidemiology*, 14, 971-983. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S370591>

Annexes

Annexe 01



Figure 01 : *Citrus Limon L*



Figure 02 : *Ziziphus lotus L*



Figure 03 : *Sylibum marianum*

Annexe 02

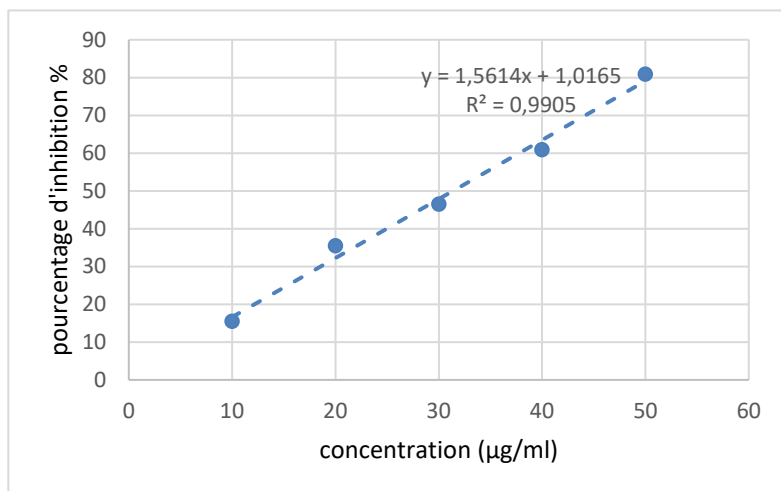


Figure04 : Courbe d'étalonnage de catéchine

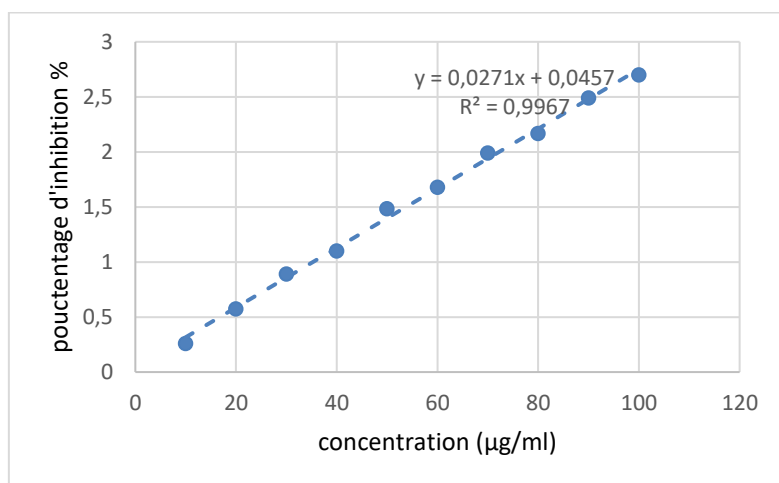


Figure 05 : Courbe d'étalonnage d'acide gallique

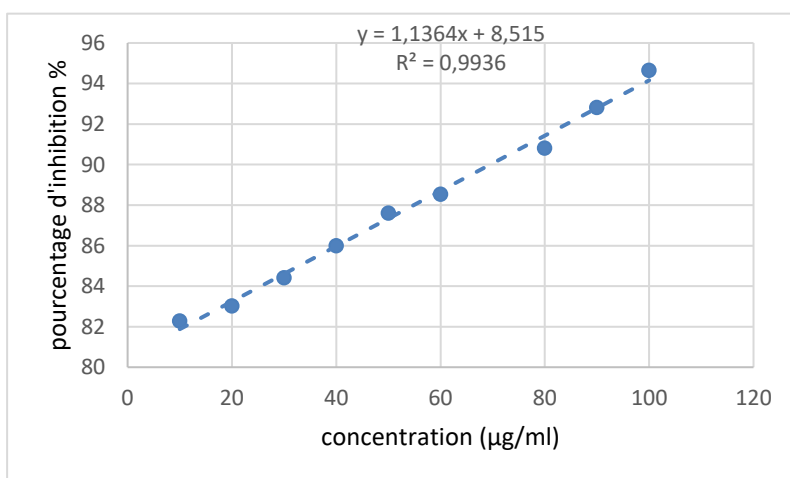


Figure 06 : Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique

Annexe 03

1. Matériels et verreries utilisés :

- ✓ Erlenmeyer, béchers, éprouvettes, fioles et flacons
- ✓ Entonnoirs
- ✓ Ballon de 1000ml
- ✓ Barreau magnétique
- ✓ Boîtes pétries
- ✓ Papier filtre
- ✓ Pipettes pasteur
- ✓ Micropipettes
- ✓ Tubes à essai en verre
- ✓ Cuvettes de spectrophotomètre
- ✓ Cellule Malassez
- ✓ Lamelles
- ✓ Verre de montre
- ✓ Lames bistouri
- ✓ Gélules vide
- ✓ Emballage pour un complément alimentaire

2. Appareillage utilisé :

- ✓ Balance de précision
- ✓ Réfrigérateur
- ✓ Étuve
- ✓ Spectrophotomètre IRTF
- ✓ Microscope optique
- ✓ Chauffe ballon
- ✓ PH-mètre
- ✓ Incubateur agitateur
- ✓ Agitateur magnétique à plaque chauffante
- ✓ Spectrophotomètre UV-Vis
- ✓ Rotavapeur

3. Les produits utilisés :

- ✓ Chlorure de sodium
- ✓ Chlorure de calcium d'hydraté
- ✓ Oxalate de sodium anhydre
- ✓ Eau distillée
- ✓ DPPH
- ✓ Catéchine
- ✓ Acide ascorbique
- ✓ Folin

Annexe 04

1. Protocol de recherche des microorganismes

En microbiologie, le dénombrement bactérien nécessite une dilution en série (ou dilution en cascade) pour obtenir des concentrations quantifiables. La densité microbienne initiale étant souvent trop élevée pour une analyse directe, des dilutions décimales successives (10^{-1} à 10^{-5}) sont préparées. Cette approche permet d'isoler des plages de concentration adaptées à la numération sur boîtes de Petri.

1.1. Protocole

- Prélèvement : Prélever 10 gélules de manière aléatoire.
- Ouverture des gélules : Découper soigneusement les gélules sous hotte à flux laminaire et récupérer la poudre.
- Dilution initiale :
 - Peser 1 g de poudre (équivalent à 2 gélules) et mélanger avec 9 mL d'eau peptonée stérile (dilution 1 :10).
 - Agiter vigoureusement au vortex pendant 2 min.
- Dilutions sérielles :
 - Préparer des dilutions supplémentaires (10^{-2} , 10^{-3}),
 - En pipetant 1 mL de la dilution précédente dans 9 mL d'eau peptonée.

2. Recherche des germes Aérobie à 30 °C

La population microbienne mésophile aérobie complète comprend des microorganismes capables de proliférer dans des conditions atmosphériques à des températures modérées, généralement comprises entre 25 et 40 °C. Ces microorganismes peuvent présenter des caractéristiques pathogènes ou contribuer à la détérioration des produits alimentaires (**Bourgois, 1991**). La quantification de cette population microbienne constitue une approche précieuse pour évaluer l'indice de sécurité et la qualité globale des produits alimentaires dans le cadre du contrôle qualité industriel (**Bonnyfoy et al., 2002**).

2.1.Mode Opérateur (méthode ISO 4833)

À l'aide d'une micropipette stérile, déposez 1 ml de chaque dilution dans deux boîtes de Pétri. Versez ensuite le milieu de culture PCA dans toutes les boîtes et homogénéisez le mélange en effectuant des mouvements circulaires en forme de 8. Retournez les boîtes et incubez-les dans une étuve à 30°C pendant 24 à 72 heures.

3. Recherche des *Staphylococcus aureus*

Les *staphylocoques* sont des bactéries saprophytes que l'on retrouve naturellement sur la peau et les muqueuses des humains et des animaux. Toutefois, certaines espèces peuvent devenir pathogènes dans certaines conditions, causant des infections opportunistes comme des abcès ou des septicémies (Fukuda et al., 1984). L'analyse de ces bactéries permet d'estimer les dangers potentiels qu'elles représentent pour la santé des consommateurs (Guiraud, 1998).

3.1.Mode Opérateur

Méthode ISO 16140

Versez le milieu gélosé dans des boîtes de Pétri et laissez-le se solidifier. Prélevez ensuite 0,5 ml de chaque dilution de la boisson à l'aide d'une micropipette stérile, puis déposez-le sur la surface du milieu Chapman (utilisez deux boîtes pour chaque dilution). Répartissez ensuite l'échantillon en striant la surface, laissez sécher à température ambiante tout en maintenant les couvercles fermés. Enfin, retournez les boîtes et placez-les dans une étuve à 37 °C pour une incubation de 24 à 48 heures.

4. Recherche des *Enterobacter*

Le comptage des *enterobacter* revêt une importance particulière dans les contrôles industriels, car ces micro-organismes peuvent révéler des conditions d'hygiène inadéquates lors de la manipulation ou de la fabrication, et sont donc un bon indicateur de la qualité sanitaire des produits (Joffin, 2010).

4.1.Mode opératoire (méthode NF V08.017)

À l'aide d'une micropipette stérile, versez 1 ml de chaque dilution décimale dans deux boîtes de Pétri pour chaque niveau de dilution. Ensuite,ensemencez le milieu MacConkey en répartissant le millilitre de dilution uniformément à l'aide d'un étaloir stérile, en réalisant des mouvements en forme de 8 afin d'assurer une distribution homogène. Laissez ensuite le milieu se solidifier sur une surface froide. Une fois solidifié, retournez les boîtes puis placez-les en incubation dans une étuve à 37 °C pendant 48 heures.

Dans le cadre du contrôle hygiénique des procédés technologiques, il est également possible de procéder à une incubation à 30 °C pour le dénombrement des *enterobacter*.

5. Recherche de la présence des *salmonelles*

Les *salmonelles* sont des bactéries facultativement aéro-anaérobies, pouvant se multiplier dans une plage de températures allant de 4 °C à 47 °C, leur développement optimal se situant entre 35 °C et 40 °C. Elles possèdent une bonne résistance au froid, ce qui leur permet de survivre à la réfrigération ainsi qu'à la congélation. En revanche, elles sont sensibles à la chaleur et sont éliminées par un traitement de pasteurisation à 72 °C pendant 15 secondes (Jay, 2000 ; Guy, 2006).

5.1.Mode opératoire (méthode ISO 6579)

La détection des salmonelles s'effectue en trois phases distinctes :

Pré-enrichissement

Enrichissement

Isolement

6. Recherche et dénombrement de levures et moisissures

Les levures et moisissures sont des champignons microscopiques dont la présence dans les aliments est indésirable, car elles entraînent des altérations tant au niveau du goût que de la composition chimique. Leur dénombrement permet de vérifier l'efficacité du traitement thermique appliqué ainsi que l'état de conservation du produit (Guiraud, 1998). La détection de ces micro-organismes se réalise généralement sur des milieux comme la gélose PDA ou Sabouraud. Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'utiliser le milieu PDA.

6.1.Mode opératoire

À partir des différentes dilutions décimales, prélevez 1 ml de chaque dilution de manière aseptique et versez-le dans une boîte de Pétri contenant du milieu PDA. Répartissez ensuite le liquide uniformément à l'aide d'un râteau stérile, puis incubez les boîtes à 22 °C pendant 48 heures.

Réalisez la même opération avec la solution mère en déposant quatre gouttes du diluant sur une autre boîte, que vous étalerez à l'aide d'un râteau stérile différent. Cette boîte servira de témoin pour le diluant et doit être incubée dans les mêmes conditions que les boîtes de test.

En parallèle, préparez également une boîte de gélose PDA sans aucun ajout. Elle fera office de témoin pour le milieu. Lors de l'analyse des résultats, commencez par examiner les deux

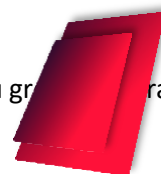
témoins (milieu et diluant). Si l'un d'eux présente une contamination, l'ensemble du test est invalide et doit être refait.

Guide start-up



Carte d'information

À propos de l'équipe d'encadrement du groupe de travail



1- Équipe d'encadrement :

Équipe d'encadrement (à titre indicatif)	
Encadrant principal : Dr. MELLALI Sarah	Spécialité : Biologie Cellulaire moléculaire
Co- Encadrant: Dr. SBAHI Khayra	Spécialité : Environnement santé



2- Équipe de projet :

Équipe de projet	Faculté	Spécialité
Étudiant 01 : DAHAMI Zohra	Sciences et Technologies	Biochimie appliquée
Étudiant 02 : BEMERKHI Hayat	Sciences et Technologies	Biochimie appliquée

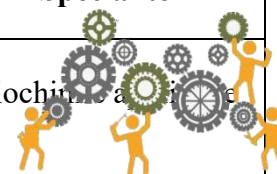




Table des

Premier axe : Présentation du projet.....	
11. L'idée de projet (la solution proposée).....	2
2. Les Valeurs suggérées	2
3. L'équipe.....	3
4. Les Objectifs du projet.....	4
5. Le planning de réalisation du projet.....	4
Deuxième axe : Aspects innovants.....	5
1. La nature des innovations.....	6
2. Les domaines d'innovation.....	6
Troisième axe : Analyse stratégique du marché	7
1. Le segment du marché.....	8
2. La mesure de l'intensité de la concurrence.....	8
3. La stratégie marketing	9
Quatrième axe : Plan de production et organisation	10
1. Le processus de production.....	11
2. L'approvisionnement.....	12
3. La main d'œuvre.....	12
4. Les principaux partenaires.....	12
Cinquième axe : Plan financier.....	13
1. Les coûts et les charges.....	14
2. Le chiffre d'affaires.....	14
3. Les comptes de résultats escomptés.....	14
4. Le plan de trésorerie.....	14
Sixième axe : Prototype expérimental	15

Introduction



Un calcul rénal, également appelé « lithiase urinaire » dans le milieu médical, correspond à la formation de cristaux semblables à des pierres dans les voies urinaires. De même, une lithiase biliaire, ou calcul biliaire, désigne la présence de dépôts solides formés à partir de la bile dans la vésicule biliaire. Cette pathologie de calculs biliaires touche environ 20 % de la population algérienne, et les calculs rénaux affectent environ 25 % des Algériens, engendrant des symptômes tels que des douleurs abdominales intenses, des nausées et des vomissements. En cas d'obstruction des voies biliaires ou urinaires, des complications graves peuvent survenir, notamment des cholécystites (inflammations de la vésicule biliaire) ou des coliques néphrétiques.

L'objectif de notre projet est de développer **des solutions innovantes à base de plantes médicinales** pour la prévention et la dissolution des calculs biliaires et urinaires. Des espèces botaniques comme *Citrus limon L.* et *Zizyphus lotus L.* ont démontré une efficacité prometteuse contre les calculs biliaires, tandis que *Silybum marianum* et *Zizyphus lotus L.* pourraient jouer un rôle clé dans la prise en charge des calculs urinaires et vésiculaire, favorisant à la fois leur dissolution et la prévention des récives.

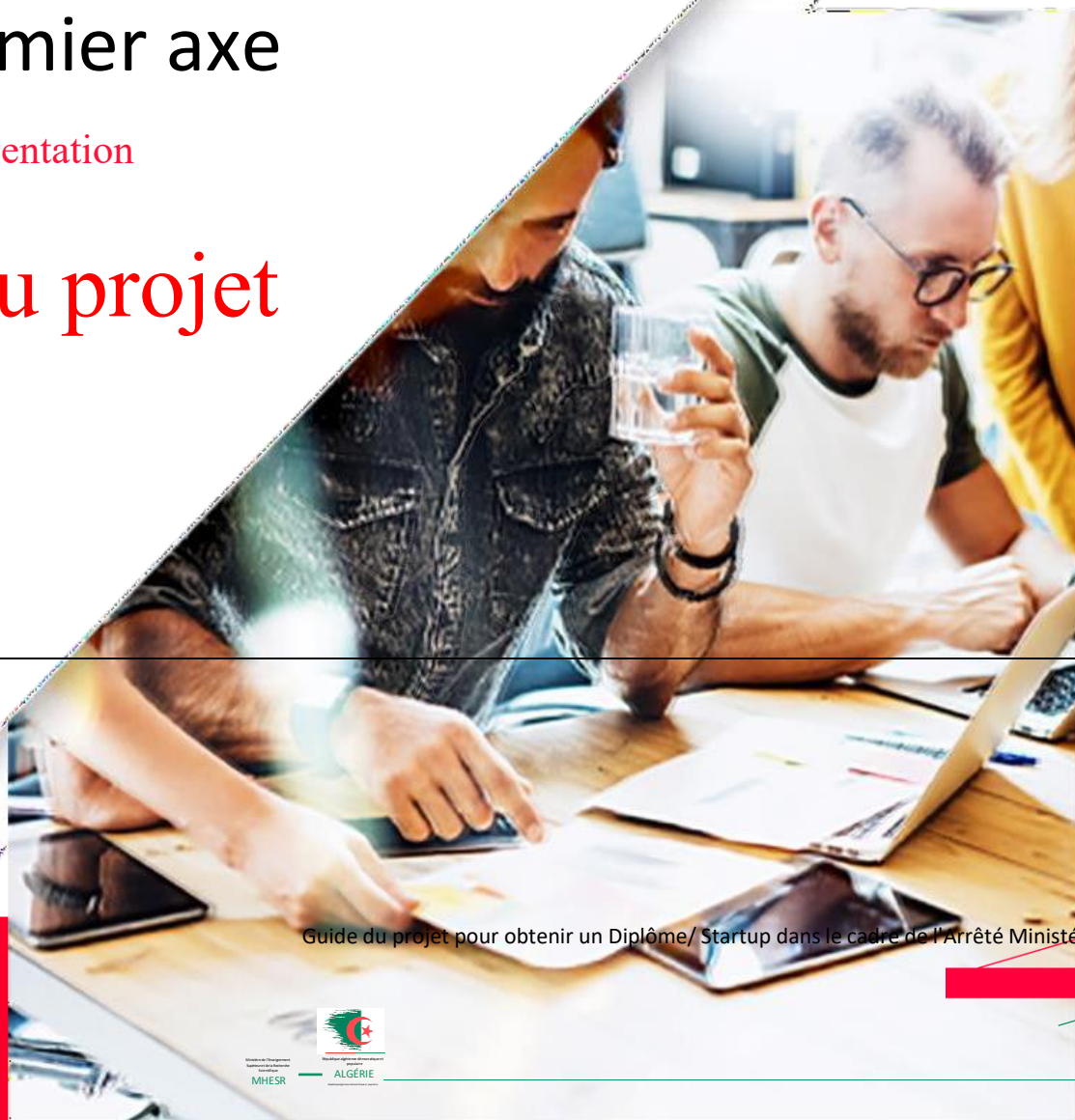
L'intégration de ces extraits naturels dans un **complément alimentaire** offre une alternative douce et efficace par rapport aux traitements conventionnels, souvent associés à des effets secondaires indésirables. Notre approche vise ainsi à proposer une solution **naturelle, préventive et curative**, réduisant le recours aux interventions invasives.



Le premier axe

Présentation

Du projet



Guide du projet pour obtenir un Diplôme/ Startup dans le cadre de l'Arrêté Ministériel 1275





Premier axe

Présentation du projet

1. L'idée de projet (solution proposée)

Nous ciblons les secteurs de l'industrie alimentaire et de la santé humaine en développant des compléments alimentaires aux vertus thérapeutiques et préventives. Notre solution s'adresse à un large public, avec une attention particulière pour les patients atteints de lithiases biliaires ou urinaires.

L'idée de ce projet s'est imposée suite à plusieurs études épidémiologiques révélant que 20 à 25% de la population algérienne souffre de calculs biliaires et rénaux. Alors que la majorité des patients ont recours à la chirurgie, une proportion croissante de la population recherche des solutions naturelles, confirmant ainsi le besoin urgent d'alternatives thérapeutiques non invasives.

Nous avons conçu un complément alimentaire à base de plantes médicinales sélectionnées pour leurs propriétés anti-lithiasiques démontrées. Notre formulation s'appuie sur des études scientifiques récentes et des tests *in vitro* validant son efficacité.

Notre site de production a été implanté à proximité de sources naturelles de plantes médicinales, garantissant une matière première 100 % naturelle, sans pesticides ni produits chimiques.

2-Les valeurs proposées :

❖ Accessibilité & Inclusivité

Nos produits à base de plantes médicinales sont conçus pour être efficaces et accessibles à tous les groupes d'âge et niveaux socio-économiques, grâce à une formulation optimisée et des coûts maîtrisés.

❖ Sécurité & Naturalité

Nous garantissons des solutions 100% naturelles dont l'innocuité est validée par des tests biologiques rigoureux, éliminant tout effet secondaire indésirable.

❖ Efficacité Clinique

Nos formulations développées selon des protocoles scientifiques démontrent une action thérapeutique comparable voire supérieure aux traitements conventionnels contre les calculs.

❖ Innovation Technologique

Prochainement nous intégrons des méthodes d'extraction et de standardisation de pointe pour maximiser la concentration en principes actifs et assurer une reproductibilité parfaite.

❖ Durabilité & Respect Environnemental

Notre approche durable combine une récolte raisonnée des plantes médicinales avec des procédés de production à faible impact environnemental.

Guide du projet pour obtenir un Diplôme/ Startup dans le cadre de l'Arrêté Ministériel 1275



_3.Équipe de travail :

L'équipe du projet est composée des membres suivants :

- **Étudiante 01** : Dahami Zohra, de la spécialité de Biochimie appliquée.
- **Étudiante 02** : Benmerkhi Hayet, de la spécialité de Biochimie appliquée.

Notre équipe compte deux membres aux compétences complémentaires. La première étudiante dirige le projet, gère l'approvisionnement en matières premières et supervise la production. Le deuxième étudiant s'occupe de l'étude de marché, du marketing et de la gestion financière.

Objectifs du projet :

- ✓ Développer un complément alimentaire naturel et scientifiquement validé pour prévenir et éliminer les calculs urinaires et biliaires, conforme aux normes réglementaires
- ✓ Sélectionner des ingrédients naturels aux propriétés thérapeutiques démontrées par des études cliniques
- ✓ Proposer une solution accessible en prévention ou en accompagnement des traitements médicaux conventionnels
- ✓ Établir une reconnaissance en tant qu'expert des approches naturelles en médecine préventive

4-Calendrier de réalisation du projet :

Mois

TRAVAUX

			1	2	3	4	5	6	7
1		Études préalables : choix de l'implantation de l'unité de production, préparation des documents nécessaires	✓	✓	✓				
2		Commande des équipements		✓	✓				
3		Construction d'un siège de production (usine)			✓	✓	✓		
...		Installation des équipements			✓	✓	✓		
N		Achat de matières premières						✓	
...		La production du complément alimentaire							✓



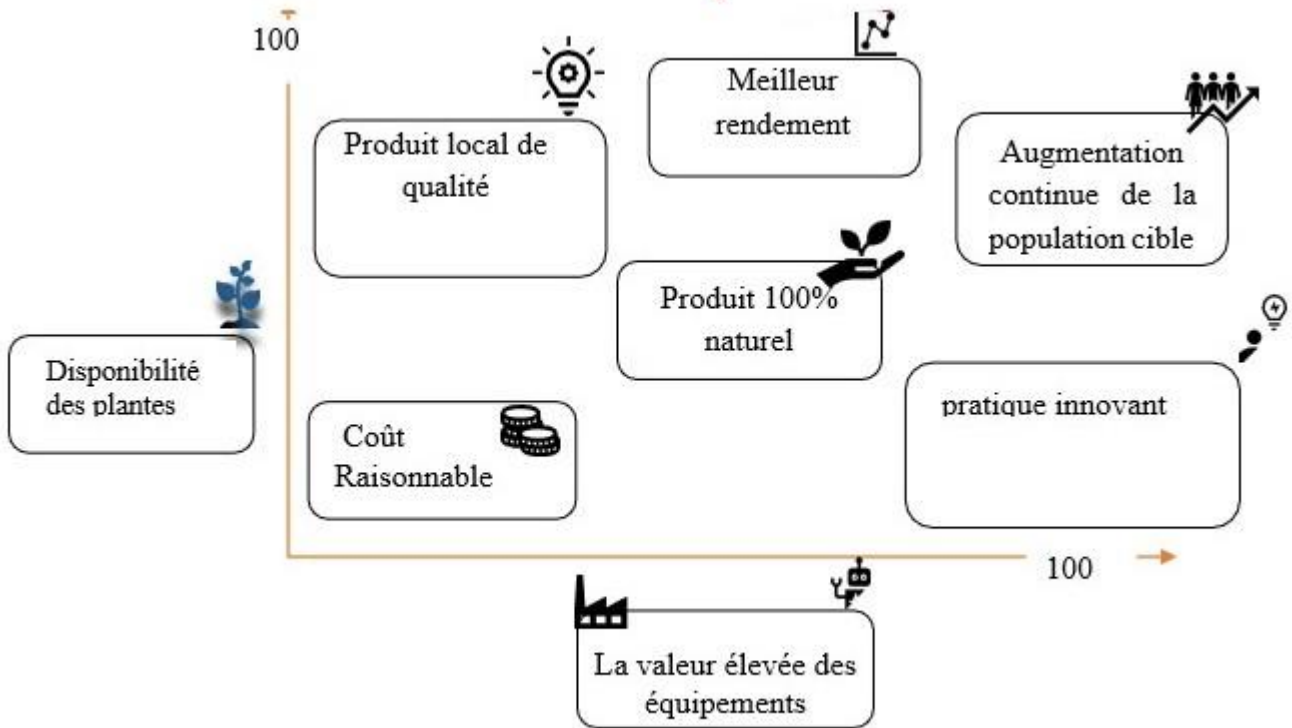
Aspects Innovants





Deuxième axe : Aspects innovants

1. Nature des innovations



2. Domaines d'innovation :

Solution naturelle unique

Notre produit combine des ingrédients naturels de manière innovante pour traiter les calculs biliaires et urinaires, avec une efficacité validée scientifiquement.

Accessibilité économique

Nous proposons des prix abordables pour rendre nos solutions accessibles aux populations défavorisées et aux zones rurales.

Gamme variée de produits

Nos compléments alimentaires offrent différentes formulations adaptées aux besoins spécifiques de prévention et de traitement.

Emballages innovants

Nos conditionnements préservent la qualité des produits tout en étant écologiques et pratiques d'utilisation.

Valorisation des déchets agricoles

Nous utilisons des co-produits comme les écorces de citron pour créer des ingrédients actifs

Troisième axe :

Analyse stratégique du marché

Troisième axe

Analyse stratégique du marché

1. Le segment du marché

- ✓ **Marché potentiel** : Cela englobe toute personne qui désire prendre un médicament à base des plantes médicinales.
- ✓ **Marché cible** : Nous souhaitons proposer des produits naturels aux personnes souffrant de calculs biliaires (touchant environ 20 % de la population algérienne) et rénaux (environ 25 % des Algériens), ainsi qu'à toute personne souhaitant prévenir ces affections.

2. Mesure de l'intensité de la concurrence :

Le tableau ci-dessous représente les points forts et les faiblesses de nos concurrents sur le marché Algérien

Produits	Types	Prix	Points forts	Les faiblesses
	Médicament pour les calculs biliaires (Ursa®) Acide Urs désoxycholique)	849,01 DA	-Évite une intervention chirurgicale - Effets secondaires rares	- Contient des ingrédients synthétiques (non naturels) - Efficace uniquement pour les calculs cholestéroliques non calcifiés, de petite taille et localisés dans la vésicule biliaire - Durée de traitement longue : 6 à 12 mois (voire plus) pour dissoudre les calculs
	Chirurgie (Cholécystectomie) Pour lithiase biliaire	100 000 - 300 000 DA	- Solution définitive - Moins de douleurs postopératoires grâce aux techniques modernes - Résultats immédiats	- Risques opératoires (infection, saignement) - Convalescence longue (2-4 semaines) - Ablation définitive de la vésicule biliaire
	Chirurgie (Néphrolithotomie) Pour lithiase urinaire	100 000 - 300 000 DA	- Élimination complète des calculs rénaux - Technique mini-invasive disponible - Solution durable	- Risques anesthésiques - Hospitalisation nécessaire - Possible récurrence à long terme



Médicament (URILYSE FTH VieGerme)
Pour calculs rénaux

2,200 DA

Formulation naturelle (plantes médicinales)
- Propriétés diurétiques, anti-inflammatoires et litholytiques

- Efficacité non solidement établie par des études cliniques
- Résultats variables selon les patients

Le tableau ci-dessous représente les concurrents internationaux en mettant en évidence leurs points faibles et forts:

Produits	Types	Prix	Points forts	Les faiblesses
	Médicament (calculs d'acide urique)	200 - 500 DA	- Remboursé par la sécurité sociale - Efficacité prouvée	Contient des ingrédients synthétiques (non naturels) - Effets secondaires possibles (troubles digestifs, allergies)
	Complément alimentaire de calcul biliaire (Le Pissenlit 50ml)	11.95€=1750 DA	Richesse en minéraux essentiels - Détoxifie le foie et les reins	Prix élevé - Contre-indiqué pendant grossesse/allaitement - Non disponible en Algérie
	Une tisane contre les calculs biliaires (Herboristerie 50 g)	19,90 € =2935 DA	- Soulage efficacement les douleurs - Prévention des récurrences Formulation naturelle (plantes médicinales)	- Prix élevé - Nécessite huile essentielle de romarin pour efficacité optimale - Contre-indiquée enceinte - Non disponible en Algérie

3. La stratégie marketing

✓ **Politique commerciale compétitive**

Nous adoptons une approche marketing combinant des prix attractifs, un positionnement clair et des canaux de distribution optimisés, soutenus par des campagnes de communication ciblées.

✓ **Plateforme e-commerce dédiée**

Un site web transactionnel permettra d'acheter nos produits en ligne, avec une expérience utilisateur optimisée pour la gestion des commandes et la découverte de nos solutions naturelles.

✓ **Communication digitale omnicanale**

Nous animerons quotidiennement nos réseaux sociaux (Instagram, Facebook, YouTube) et mènerons des campagnes d'emailing pertinentes pour créer du lien avec notre communauté et partager des contenus éducatifs sur la santé naturelle

✓ **Distribution multi-canaux**

Nos compléments alimentaires seront accessibles en ligne via notre site e-commerce, dans les pharmacies partenaires et sur les principales marketplaces spécialisées en santé naturelle

✓ **Engagement client**

Un programme de fidélisation et un service client réactif compléteront notre approche pour garantir satisfaction et récurrence d'achat.

Quatrième axe

Plan de production et d'organisation



Commission nationale de coordination du suivi de l'innovation et des incubateurs universitaires





Quatrième axe :

Plan de production et d'organisation

1. Le Processus de production

Nous utilisons le schéma ci-dessous, qui explique les étapes du processus de production :

Récolte et la sélection de
la matière première



Ziziphus lotus L



Silybum marianum



Citrus Limon

Tri, nettoyage et
séchage les plantes



Broyage en poudre



Formulation du complément,
Conditionnement (gélules),



Consommation



Figure 1 : Différentes étapes de la réalisation du prototype



2. L'Approvisionnement

Pour garantir l'excellence de nos produits, nous avons mis en place une chaîne d'approvisionnement rigoureuse basée sur trois partenariats stratégiques :

- ✓ Les fournisseurs pour l'acquisition des équipements et produits nécessaires
- ✓ Les agriculteurs locaux afin de fournir des plantes médicinales de qualité premium
- ✓ Un laboratoire pharmaceutique partenaire qui garantit les standards de

La main d'œuvre

❖ Gestion de l'équipe de production

Nous constituerons une équipe professionnelle spécialisée pour garantir une production optimale. Des experts en biologie et en pharmacie seront responsables du contrôle qualité et du respect des normes réglementaires. Parallèlement, des techniciens qualifiés prendront en charge la transformation des plantes médicinales, tandis que des ingénieurs dédiés optimiseront continuellement nos procédés de fabrication pour améliorer l'efficacité et la qualité de nos produits.

❖ Gestion administrative et commerciale

Notre structure organisationnelle intégrera également une équipe administrative et commerciale complète. Des comptables expérimentés géreront l'ensemble des aspects financiers, incluant l'établissement des budgets, le contrôle des coûts et les prévisions financières. Une équipe commerciale, composée de professionnels du marketing et du commerce international, sera en charge du développement des ventes, de la gestion des commandes et de la relation client.



4. Les Principaux partenaires

Les principaux partenaires de notre projet incluent :

- ✓ Les fournisseurs de matières premières, de produits et d'équipements.
- ✓ Société spécialisée dans l'emballage et l'étiquetage.
- ✓ Laboratoire de production
- ✓ L'incubateur de l'université de Relizane.



Cinquième axe :

Plan financier





Cinquième axe :

Plan financier

1. Les Coûts et charges :

Les principales sources de financement comprennent :

- Les fonds personnels (apport en capital propre)
- L'intégration à un programme d'accompagnement pour startups
- Les subventions et aides publiques

2. Le Chiffre d'affaires

REALISATION					PREVISION				
Produit A ET B destine client	N-2	N-1	N		N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Quantité produit	200	400	600	1200	2400	4800	9600	19200	
Prix HT produit A	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	
Chiffre d'affaires A	117066D A	234132DA	351198DA	702396DA	1404792 DA	2809584 DA	5619168DA	11238336D A	
Quantité produit B	200	400	600	1200	2400	4800	9600	19200	
Prix HT produit B	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	
Chiffre d'affaires B	120560 DA	241120DA	361728DA	723456DA	1446912 DA	2893824 DA	5787648DA	11575296D A	
Chiffre d'affaires global A+B	237626 DA	475252D A	712926D A	1425852 DA	285170 4	570340 8DA	1140681 6	22813632 DA	



3. les comptes de résultats escomptés:

Actifs	Réalisation	Prévision						
	N-2	N-1	N	N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Actifs non courants	1 598 000	1 608 000	1 688 000	1 708 000	1 758 000	1 918 000	2 128 000	2 408 000
Bâtiments	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000
Équipements et outils	80 000	80 000	80 000	90 000	100 000	110 000	120 000	150 000
Matériel de transport	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	200 000	300 000	400 000
Équipements de production	300 000	300 000	300 000	300 000	300 000	350 000	400 000	500 000
Actifs financiers fixes	210 000	220 000	300 000	310 000	350 000	350 000	400 000	450 000
Actifs fiscaux différés	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000
Actifs courants	490 000	740 000	966 000	1 112 000	1 255 000	1 465 000	1 670 000	1 985 000
Matières premières	50 000	40 000	55 000	52 000	60 000	65 000	70 000	75 000
Marchandises	30 000	20 000	21 000	30 000	35 000	40 000	40 000	45 000
Produits	100 000	150 000	200 000	250 000	300 000	350 000	400 000	450 000
Clients	100 000	200 000	250 000	280 000	300 000	350 000	400 000	450 000
Effets à recevoir	20 000	30 000	40 000	50 000	60 000	60 000	60 000	65 000
Trésorerie	200 000	300 000	400 000	450 000	500 000	600 000	700 000	900 000
Total Actif	2 088 000	2 348 000	2 654 000	2 820 000	3 013 000	3 383 000	3 798 000	4 393 000
Passifs	Réalisation	Prévision						
	N-2	N-1	N	N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Capitaux propres	100 000	100 000	100 000	130 000	130 000	140 000	140 000	150 000
Capital	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000
Réserves	10 000	10 000	10 000	40 000	40 000	50 000	50 000	60 000
Dettes à court terme	1 988 000	2 338 000	2 644 000	2 152 000	2 883 000	2 873 000	3 243 000	3 648 000
Impôts à payer	8 000	38 000	44 000	52 000	830 000	73 000	43 000	48 000
Fournisseurs	1 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	3 000 000	3 000 000
Effets à payer	900 000	220 000	520 000	20 000	720 000	720 000	200 000	520 000
Salaires à payer	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000
Total Passif	2 088 000	2 348 000	2 654 000	2 820 000	3 013 000	3 383 000	3 798 000	4 393 000



4. le plan trésorerie:

Etat des flux de trésorerie			
	Année 1	Année 2	Année 3
Flux de trésorerie des activités opérationnelles	4 000 000	5 000 000	6 000 000
Flux de trésorerie des activités d'investissement	1 000 000	1 000 000	1 000 000
Flux de trésorerie des activités de financement	1 000 000	1 000 000	1 000 000
Solde de trésorerie en début de période	6 000 000	7 000 000	8 000 000
Flux de trésorerie net	6 000 000	7 000 000	8 000 000



Sixième thème :

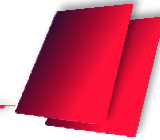
Prototype expérimental





Sixième axe

Prototype expérimental



1-Nom et logo de l'entreprise et du produit : Nous avons choisi le nom phytonatura, accompagnée du logo suivant:

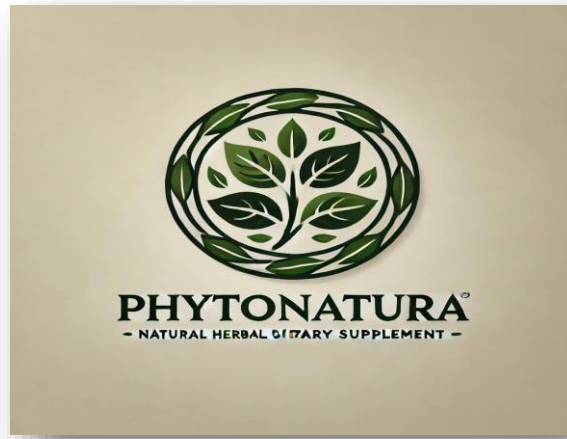


Figure 2 : Logo de l'entreprise

Nous avons conçu deux versions prototypes de notre complément alimentaire anti-lithiasique, disponible sous deux formes distinctes :

❖ **Complément anti-lithiasique vésiculaire :**

Ce premier produit cible spécifiquement la santé biliaire. Présenté sous forme de gélules conditionnées en boîtes de 30 unités, il contient une synergie d'extraits végétaux spécialement sélectionnés pour leurs propriétés cholérétiques et cholagogues. Le prototype inclut l'emballage définitif avec son design et toutes les informations réglementaires.

❖ **Complément anti-lithiasique urinaire :**

Cette seconde formulation est dédiée au système urinaire. Également conditionné en gélules (boîtes de 30), il combine des principes actifs végétaux aux vertus diurétiques et anti-calculs urinaires démontrées. Comme pour le premier produit, le prototype complet inclut l'emballage final.

Ce prototype nous permettra de tester le produit avant son lancement en production industrielle. Les retours des utilisateurs nous aideront à apporter les améliorations nécessaires. Cette phase de test est cruciale pour optimiser la conception et garantir que le produit final corresponde parfaitement aux attentes



Figure 3 : Prototypé du complément alimentaire contre la lithiase urinaire



Figure 4 : Prototype de complément alimentaire contre la lithiase vésiculaire



Liste des annexes





Annexe 1

Budget de STURTUP



En DA	N-2	N-1	N	N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Production vendue	6 000	6 000	6 500	7 000	7 500	8 000	9 000	10 000
Production stockée	500	500	500	500	500	500	500	500
Subventions d'exploitation	20 000	10 000	30 000	20 000	20 000	30 000	30 000	30 000
Production de l'exercice	26 500	16 500	37 000	27 500	28 000	38 500	39 500	40 500
Achats consommés	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000
Services extérieurs	5 000	4 500	4 560	6 000	5 500	5 600	7 500	6 000
Consommation de l'exercice	7 000	6 500	6 560	8 000	7 500	7 600	9 500	8 000
Valeur ajoutée d'exploitation	19 500	10 000	30 440	19 500	20 500	30 900	30 000	32 500
Salaires du personnel	6 000	5 000	6 500	7 000	7 500	8 000	8 500	9 000
Impôts et taxes	4 000	4 000	4 000	4 000	4 000	4 000	4 000	4 000
Excédent Brut d'Exploitation (EBE)	9 500	1 000	19 940	8 500	9 000	18 900	17 500	19 500
Autres produits opérationnels	10 000	20 000	30 000	40 000	45 000	50 000	60 000	70 000
Autres charges opérationnelles	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
Résultat opérationnel	14 500	16 000	44 940	43 500	49 000	63 900	72 500	84 500
Produits financiers	20 000	25 000	30 000	35 000	40 000	45 000	50 000	55 000
Charges financières	6 000	6 000	6 000	6 000	6 000	6 000	6 000	6 000
Résultat financier	14 000	19 000	24 000	29 000	34 000	39 000	44 000	49 000
Résultat courant avant impôts	28 500	35 000	68 940	72 500	83 000	102 900	116 500	133 500

	REALISATION				PREVISION				
Application A destiné Client	N-2	N-1	N		N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Quantité produit A	200	400	600	1200	2400	4800	9600	19200	
Prix HT produit A	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA	585.33DA
Ventes produit A	117066 DA	234132 DA	351198DA	702396DA	1404792D A	2809584 DA	5619168DA	11238336D A	
Quantité produit B	200	400	600	1200	2400	4800	9600	19200	
Prix HT produit B	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88DA	602.88	602.88	602.88	602.88
Ventes produit B	120560 DA	241120DA	361728DA	723456DA	1446912 DA	2893824 DA	5787648DA	11575296D A	
Chiffre d'affaires	237626D	475252DA	712926DA	1425852DA	2851704	5703408D A	11406816	22813632DA	

Annexe 2

Comptes de résultats escomptés



Les comptes de résultats escomptés :

Actifs	Réalisation	Prévision						
	N-2	N-1	N	N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Actifs non courants	1 598 000	1 608 000	1 688 000	1 708 000	1 758 000	1 918 000	2 128 000	2 408 000
Bâtiments	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000	900 000
Équipements et outils	80 000	80 000	80 000	90 000	100 000	110 000	120 000	150 000
Matériel de transport	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	200 000	300 000	400 000
Équipements de production	300 000	300 000	300 000	300 000	300 000	350 000	400 000	500 000
Actifs financiers fixes	210 000	220 000	300 000	310 000	350 000	350 000	400 000	450 000
Actifs fiscaux différés	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000	8 000
Actifs courants	490 000	740 000	966 000	1 112 000	1 255 000	1 465 000	1 670 000	1 985 000
Matières premières	50 000	40 000	55 000	52 000	60 000	65 000	70 000	75 000
Marchandises	30 000	20 000	21 000	30 000	35 000	40 000	40 000	45 000
Produits	100 000	150 000	200 000	250 000	300 000	350 000	400 000	450 000
Clients	100 000	200 000	250 000	280 000	300 000	350 000	400 000	450 000
Effets à recevoir	20 000	30 000	40 000	50 000	60 000	60 000	60 000	65 000
Trésorerie	200 000	300 000	400 000	450 000	500 000	600 000	700 000	900 000
Total Actif	2 088 000	2 348 000	2 654 000	2 820 000	3 013 000	3 383 000	3 798 000	4 393 000
Passifs	Réalisation	Prévision						
	N-2	N-1	N	N+1	N+2	N+3	N+4	N+5
Capitaux propres	100 000	100 000	100 000	130 000	130 000	140 000	140 000	150 000
Capital	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000	90 000
Réserves	10 000	10 000	10 000	40 000	40 000	50 000	50 000	60 000
Dettes à court terme	1 988 000	2 338 000	2 644 000	2 152 000	2 883 000	2 873 000	3 243 000	3 648 000
Impôts à payer	8 000	38 000	44 000	52 000	830 000	73 000	43 000	48 000
Fournisseurs	1 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	2 000 000	3 000 000	3 000 000
Effets à payer	900 000	220 000	520 000	20 000	720 000	720 000	200 000	520 000
Salaires à payer	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000	80 000
Total Passif	2 088 000	2 348 000	2 654 000	2 820 000	3 013 000	3 383 000	3 798 000	4 393 000

Annexe 3

Comptes du Trésor



Tableau des flux de trésorerie de l'application :

Etat des flux de trésorerie			
	Année 1	Année 2	Année 3
Flux de trésorerie des activités opérationnelles	4 000 000	5 000 000	6 000 000
Flux de trésorerie des activités d'investissement	1 000 000	1 000 000	1 000 000
Flux de trésorerie des activités de financement	1 000 000	1 000 000	1 000 000
Solde de trésorerie en début de période	6 000 000	7 000 000	8 000 000
Flux de trésorerie net	6 000 000	7 000 000	8 000 000

Business ModelCanvas

Partenaires clés - Les fournisseurs de matières premières, de produits et d'équipements -Laboratoires de production - Experts médicaux et scientifiques -Société spécialisée dans l'emballage et l'étiquetage. -L'incubateur de l'université de Relizane.	Activités Clés -Récolte et tri de la matière première : les plantes médicinales (<i>Silybum marianum</i>, zizyphus lotus L, citrus limon L) -Les appareils (les géluleuses...) -Matériel d'emballage (boite de complément alimentaire...)	Propositions de valeur Accessibilité & Inclusivité Nos compléments végétaux associent efficacité et accessibilité financière pour répondre aux besoins de toutes les populations. Sécurité & Naturalité Des formulations 100% naturelles et scientifiquement validées, garanties sans effets secondaires ni additifs synthétiques. Efficacité Clinique Une action thérapeutique prouvée contre les calculs urinaires et vésiculaires, équivalents ou supérieurs aux solutions conventionnelles. Innovation Technologique Des procédés d'extraction innovants pour une concentration optimale en principes actifs et une qualité reproductible. Durabilité & Écologie Une production écoresponsable, de la récolte raisonnée des plantes à des procédés industriels low-carbon.	Relation Client -Service client réactif en ligne - Conseils personnalisés sur les cures - Newsletter avec informations santé et prévention - Programme de fidélité ou abonnements mensuels,	Clients -Adultes souffrant de calculs urinaires ou biliaires toute personne souhaitant prévenir ces affections. - Consommateurs de médecine naturelle ou préventive - Pharmacies et parapharmacies.
	Ressources clés - formule exclusive -Usine de production certifiée - Equipe scientifiques (nutritionnistes, pharmaciens, comptable...) -Site e-commerce et marketplace -Fermes de citron, de <i>Ziziphus lotus L</i> Et chardon -Fournisseurs des produits chimiques et verreries -Sociétés de livraison et centre de distribution.		Canaux -Pharmacies, parapharmacies - E-commerce (site web, Amazon, plateformes bio) - Praticiens en naturopathie ou phytothérapie - Réseaux sociaux et influenceurs santé	
Coûts - Achat de matières premières - Fabrication et conditionnement - Marketing et publicité - Logistique et transport - Conformité réglementaire		Revenus - Vente directe en ligne ou en point de vente - Vente en gros (B2B aux pharmacies ou distributeurs) - Formules d'abonnement - Produits dérivés (tisanes, ebooks santé, box bien-être) - Des partenariats avec des entreprises de vente des produits naturels		

Guide du projet

**Pour obtenir un diplôme/startup
Dans le cadre de l'Arrêté Ministériel 1275**

**Décembre
2022**

