

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 RELIZANE
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département: Sciences biologiques



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en :

Biochimie appliquée

Intitulé

**Effets de certaines plantes médicinales sur
la lithiase urinaire *in vivo***

Présenté par:

Mlle :DOUAS Bouchra Farah

Mlle : DOUDOU Khadidja

Mlle : DJELLOUL DAOUADJI Yasmina

Devant les membres de jury :

Président : Dr. MELLALI Sarah

Encadreur : Dr. SBAHI Khayra

Examinatrice : Dr. BELHAMRA Zineb

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Maître de conférences (A) (U. Relizane)

Maître de conférences (B) (U. Relizane)

Année universitaire : 2023/2024

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant, de nous avoir donné la patience, la force et la volonté durant ces longues années d'études.

Nous remercions nos parents pour nous avoir assisté pour continuer, de nous avoir toujours soutenues et encouragés durant toutes ces années.

Nous exprimons nos profonds remerciements et notre vive connaissance à Dr. SBAHI Khayra, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous accordé pour nous permettre de réaliser ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury Dr. MELLALI Sarah et Dr BELHAMRA Zineb pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner et évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous exprimons notre profond respect et notre sincères remerciements à l'équipe de laboratoire vétérinaire régional, de Mostaganem pour sa coopération

Nous accordons nos sincères remerciements aux Docteur ADNANE Hassen, directeur de laboratoire d'analyses médicales de Mostaganem, et Dr MAGHEFOUR Latifa pour l'aide précieuse fourni pour la lecture des coupes histologique.

Nous adressons nos remerciements et notre reconnaissance à tous les enseignants, étudiants et travailleurs de l'université, Ahmed ZABANA de Relizane, qui ont contribué de près ou de loin à notre formation pédagogique et scientifique.

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers

A mes chers parents,

Aucune dédicace ne se saurait exprimer mon respect. Mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A ma chère sœur et son mari,

Pour son soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études

A mon petit ange,

Zakaria

A mon cher trinôme

Khadidja et Yasmine, pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet

A mon encadreur, Dr. SBAHI

pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, ainsi que pour ses conseils et ses recommandations.

A mes professeurs,

Pour leur enseignement précieux et leurs conseils avisés.

Ce travail est le fruit de vos efforts combinés, et je vous en suis profondément reconnaissant.

A toute ma famille, a tous mes amis

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment

Farah Bouchra

Dédicace

A mon cher papa, mon héros, je resterai toujours
reconnaissante pour tes efforts incommensurables, ma fierté, je
souhaiterais toujours être la fille que tu mérites

A la plus belle mère, ma meilleure amie, ma première source
d'amour de persévérance et d'encouragement. Merci pour tout

A ma sœur Baudour, qui a été ma confidente et mon pilier
dans les moments difficiles

A mes chers tonton, Farah et Yasmina, chaque moment
passé avec vous est un trésor, votre amitié inestimable a
illuminé mon parcours, merci d'être toujours là.

khadidja

Dédicace

A mon paradis, a la prunelle de mes yeux, ma lune et le fil
d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié maman

A celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour
et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés,
à mon prince papa

A mes meilleurs amis Khadidja et Farah, votre amitié a été
ma lumière et ma force tout au long de ce voyage, merci pour
votre soutien et votre amour indéfectible

Yasmine

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effets anti-lithiasique des extraits aqueux de trois plantes médicinales (*Herniaria hirsuta*, *Atriplex halimus* et *Citrus limon*) chez des rats wistar rendus expérimentalement lithiasiques. Deux modèles oxalo-calciques ont été testés à savoir l'intoxication par l'éthylène glycol et l'injection intrapéritonéale d'oxalate de sodium.

L'administration des extraits des 3 plantes a été réalisée par voie orale (gavage) avec les doses de 50mg/kg pour *Herniaria hirsuta*, et *Citrus limon* et 100mg/kg pour *Atriplex halimus* pendant 3 semaines. Les paramètres biochimiques sanguin ont été mesurés et les coupes histologiques des reins ont été analysées.

Nos résultats révèlent que l'intoxication par les précurseurs de la lithiase provoque une augmentation du poids corporel et un dysfonctionnement rénal, une formation de cristaux dans les vois urinaires. Cependant, le traitement par les extraits de 3 plantes a provoqué une diminution de la calcémie, créatinine et de l'urée.

Notre étude a montré que l'extrait d'*Atriplex halimus* est le plus effectif contre la lithiase urinaire parmi les plantes étudiées.

Mots clés : Lithiase urinaire, *Atriplex halimus*, *herniaria hirsuta*, *Citrus limon*.

Abstract

The objective of this study is to evaluate the anti-lithiasis effects of aqueous extracts from three medicinal plants (*Herniaria hirsuta*, *Atriplex halimus*, and *Citrus limon*) in Wistar rats experimentally induced with lithiasis. Two oxalate-calcium models were tested, namely ethylene glycol intoxication and intraperitoneal injection of sodium oxalate.

The administration of extracts from the three plants was performed orally (gavage) with doses of 50 mg/kg for *Herniaria hirsuta* and *Citrus limon*, and 100 mg/kg for *Atriplex halimus* over a period of three weeks. Blood biochemical parameters were measured and histological sections of the kidneys were analyzed.

Our results reveal that intoxication by lithiasis precursors causes an increase in body weight, kidney dysfunction, and crystal formation in the urinary tract. However, treatment with the extracts from the three plants resulted in a decrease in calcium, creatinine, and urea levels.

Our study showed that the extract of *Atriplex halimus* is the most effective against urinary lithiasis among the plants studied.

Keywords: Urinary lithiasis, *Atriplex halimus*, *Herniaria hirsuta*, *Citrus limon*.

ملخص

تهدف هذه الدراسة الى تقييم التأثيرات المضادة لتشكل الحصاة البولية للمستخلصات المائية لثلاثة نباتات طبية *Herniaria hirsuta*، *Atriplex halimus* و *Citrus limon* على الفئران من نوع *Wistar* التي تم تحفيزها تجريبياً لتكون مصابة بالحصى. تم اختبار نموذجين، وهما التسمم بغليكول الإيثيلين والحقن داخل الصفاق بأوكسالت الصوديوم.

تم إعطاء المستخلصات من النباتات الثلاثة عن طريق الفم (التغذية القسرية) بجرعات 50 ملغ/كغ لـ *Citrus limon* و *Herniaria hirsuta* و 100 ملغ/كغ لـ *Atriplex halimus* لمدة 3 أسابيع. تم قياس المعايير البيوكيميائية في الدم وتحليل الشرائح النسيجية للكلى.

تكشف نتائجنا أن التسمم بمكونات الحصى يؤدي إلى زيادة في وزن الجسم وخلل في وظائف الكلى وتكوين بلورات في المسالك البولية. ومع ذلك، فإن العلاج بالمستخلصات النباتية الثلاثة تسبب في انخفاض مستويات الكالسيوم، الكرياتينين واليوريا في الدم.

أظهرت دراستنا أن مستخلص *Atriplex halimus* هو الأكثر فعالية ضد حصى البول بين النباتات التي تم دراستها.

الكلمات المفتاحية: حصى البول، *Atriplex halimus*، *Herniaria hirsuta*، *Citrus limon*.

Tables de matières

Remerciements	I
Dédicace	II
Résumé	III
Liste des abréviations	IV
Liste des figures.....	V
Liste des tableaux	VI
Introduction générale.....	1

Première partie : Partie théorique

Chapitre 01 : La lithiase urinaire

1. Introduction.....	4
2. Définition.....	4
3. Physiopathologie de la maladie	4
4. Les inhibiteurs de la cristallisation	6
5. Types de lithiase urinaire.....	7
6. Epidémiologie de la maladie	9
7. Symptômes et facteurs de risque de la lithiase urinaire.....	10
8. Diagnostic	11
9. Traitement.....	12

Chapitre 02 : Les plantes médicinales

1. Introduction.....	14
2. Définition de la phytothérapie	14
3. Phytothérapie en Algérie	15
4. Définition d'une plante médicinale	15
5. Catalogue des plantes médicinales	16
5.1 <i>Atriplex halimus</i>	17
5.2 <i>Herniaria hirsuta</i>	20
5.3 <i>Citrus limon</i>	22

Deuxième partie : Partie pratique

Chapitre 01 : Matériel et méthodes

1. Introduction.....	33
2. Objectif de travail	33
3. Matériel utilisés	33
4. Méthodologie	34
4.1 Méthode d'extraction.....	34
4.2 Calcul de rendement	35
4.3 Préparation de solution d'éthylène glycol	36
4.4 Préparation de solution d'oxalate de sodium.....	36
4.5 Etude de formation de lithiase urinaire.....	36
4.6 Evaluation d'activité anti-lithiasique.....	37
4.7 Prélèvement sanguin.....	37
4.8 Sacrifice, dissection et prélèvement des reins	38
4.9 Histologie pathologique.....	38

Chapitre 02 : résultats et discussion

1. L'effet des plantes médicinales sur la lithiase urinaire	41
2. Evaluation du poids corporel des rats	41
3. Evaluation de la quantité d'eau	42
4. Evaluation de poids des organes (les reins).....	44
5. Evaluation des paramètres biochimiques.....	46
6. Cristallurie	51
7. Coupes histologies	
Conclusion générale	56
Références bibliographiques.....	57

Liste des abréviations

OxCa : oxalate de calcium

PCa : phosphate de calcium

CaCo₃ : carbonate de calcium

LEC : lithotritie extra-corporelle

OMS : organisation mondiale de santé

m : mètre

cm : centimètre

mm : millimètre

dl 50 : dose létale

mg : milligramme

kg : kilogramme

g : gramme

min : minute

ml : millilitre

l : litre

EG : éthylène glycol

OX : oxalate de sodium

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de la lithogénèse	4
Figure 2 : <i>Atriplex halimus</i>	15
Figure 3 : <i>Atriplex halimus</i> (feuilles).....	16
Figure 4 : <i>Citrus limon</i>	20
Figure 5 : Feuilles de <i>Citrus limon</i>	21
Figure 6 : Les caractéristiques de citron.....	21
Figure 7 : Préparation de l'infusion.....	27
Figure 8 : Concentration de l'extrait à l'évaporateur rotatif.....	28
Figure 9 : Rats wistar dans l'animalerie de l'université de Relizane	28
Figure 10 : Processus de la dissection des rats	30
Figure 11 : Etape de la fixation	31
Figure 12 : Variations du poids corporel des rats intoxiqués par l'EG	34
Figure 13 : Variations du poids corporel des rats intoxiqués par l'OX	35
Figure 14 : Variations de quantité d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'EG.....	36
Figure 15 : Variations de quantité d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'OX	36
Figure 16 : Variations du taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'EG.....	38
Figure 17 : Taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'OX	39
Figure 18 : Variations du taux de créatinine chez les rats intoxiqués par l'EG.....	40
Figure 19 : Variations du taux de créatinine chez les rats intoxiqués par l'OX	41
Figure 20 : Variations du taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'EG.....	42
Figure 21 : Variation du taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'OX.....	42
Figure 22: Coupes histologiques des reins de rat (témoin négatif)	43
Figure 23 : Coupes histologiques des reins de rat lithiasique (témoin positif).....	44
Figure 24 : Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par <i>Herniaria hirsuta</i>)...	44
Figure 25 : Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par <i>Citrus limon</i>).....	45
Figure 26: Coupes histologiques des reins de rat (témoin négatif).....	46
Figure 27 : Coupes histologiques des reins de rat lithiasique (témoin positif).....	46
Figure 28: Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par <i>Atriplex halimus</i>)	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les inhibiteurs de la cristallisation...	5
Tableau 2 : Les constituants de lithiase calcique.....	6
Tableau 3 : Caractéristiques et morphologie de lithiase urique.....	7
Tableau 4 : Caractéristiques de lithiase ammoniacomagnésien.....	7
Tableau 5 : Caractéristiques et morphologie de lithiase cystinique	7
Tableau 6 : Plantes médicinales anti-lithiasiques	14
Tableau 7 : Principaux constituants chimiques de citron... ..	21
Tableau 8 : Evaluation du poids corporel des rats subi une intoxication par l'EG	34
Tableau 9 : Evaluation du poids corporel des rats subi une intoxication par l'OX.....	34
Tableau 10 : Quantités d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'EG	35
Tableau 11 : Quantités d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'OX.....	36
Tableau 12 : Poids net des reins des rats intoxiqués par l'EG.....	37
Tableau 13 : Poids net des reins des rats intoxiqués par l'OX	37
Tableau 14 : Variation de taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'EG	37
Tableau 15 : Taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'OX.....	38
Tableau 16 : Taux de créatinine chez les rats intoxiqués par l'EG	39
Tableau 17 : Taux de créatinine chez les rats intoxiqués par l'OX.....	40
Tableau 18 : Taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'EG.....	41
Tableau 19 : Taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'OX	4

Introduction générale

La lithiase urinaire, ou « maladie de pierre », est une affection très fréquente et connue depuis l'Antiquité, résultant de la formation de calculs dans l'appareil urinaire (**Daudon et al., 2012 ; Sekkoum et Chenti., 2014**).

D'après plusieurs études épidémiologiques, la fréquence de la maladie ne cesse de croître dans les pays industrialisés. La variation de cette maladie se situe entre 4 et 18% de la population, en fonction des pays (**Daudon M, Traxer O, Jungers P, 2012**).

Les étapes de la formation des calculs comportent la sursaturation des urinaires, la germination cristalline, la croissance et agrégation des cristaux, et enfin la rétention des particules cristallisées qui constitue le véritable point de départ des calculs (**Daudon, 2008**). Parmi les calculs urinaires les plus fréquents, on retrouve principalement la lithiase calcique (80%), soit sous forme de sel d'oxalate ou de sel de phosphate (**Daudon et Knebelmann, 2011**).

En Algérie les personnes ont recours de plus en plus à la médecine traditionnelle dans le traitement de cette pathologie, car le cout des médicaments conventionnels est élevé avec un effet limité (**Walid et al., 2016**).

C'est dans ce contexte que cette étude a été menée dans le but d'évaluer *in vivo*, l'efficacité des extraits aqueux de trois plantes médicinales sur la lithiase urinaires induite expérimentalement selon deux protocoles différents.

Dans ce mémoire, nous avons présenté dans le premier chapitre des généralités sur la lithiase urinaire et les étapes de la formation des calculs.

Le deuxième chapitre concerne un aperçu sur les plantes médicinales utilisées dans notre étude expérimentale.

Le troisième chapitre a été consacré à présenter l'ensemble du matériel et des méthodes utilisés pour mener à bien notre recherche.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la présentation des résultats obtenus et à leur discussion.

Nous avons terminé ce mémoire par une conclusion quant à l'utilisation de substances naturelles contre la maladie lithiasique.

Première partie :
Partie théorique

1. Introduction

La lithiase urinaire est une pathologie fréquente et bien connue depuis les temps les plus anciens, et elle est indissociable de l'histoire de l'humanité.

La présence des calculs dans les urines est due à la concrétion et la cristallisation de substances en sursaturation. Différentes causes peuvent être à l'origine de ce déséquilibre, telles que des raisons nutritionnelles, génétiques et métaboliques (**Daudon et al., 2012**).

Afin de diagnostiquer cette pathologie, il est nécessaire d'effectuer une analyse qualitative de plusieurs composants des calculs urinaires en combinant des analyses morphologiques (**Daudon, 2001 ; Sekkoum et Chenti, 2014 ; Cloutier et al., 2015**).

2. Définition

La lithiase urinaire, anciennement appelée maladie de la pierre (en Grec : *lithos*, signifie pierre) désigne la maladie qui est caractérisée par la formation des calculs (pierres) soit dans les reins, soit dans les voies de l'appareil urinaire (vessie, uretères) (**Daudon et al., 2008**).

3. Physiopathologie de la maladie

La formation des calculs est un processus pathologique complexe. Dans la majorité des cas, les calculs résultent d'une alimentation trop riche, d'un équilibre nutritionnel incorrect et d'une diurèse insuffisante.

La lithogénèse est l'ensemble des processus qui aboutissent à la formation d'un calcul dans les voies urinaires. On compte 7 étapes :

a. La sursaturation urinaire

L'accumulation excessive d'une substance dans les urines par rapport à leur capacité de dissolution (**Daudon et al., 2008**)

b. La germination cristalline

Des germes cristallins se forment à partir des ions de la substance en solution dans l'urine.

c. La croissance cristalline

Les cristaux vont grossir en captant de nouvelles molécules pour arriver à former des particules plus volumineuses (**Daudon et al., 2008**).

d. L'agrégation des cristaux

Conduit à la formation de particules plus volumineuses mesurant jusqu'à plusieurs centaines de microns (**Daudon et al., 2008**).

e. La rétention des particules cristallines

Les particules cristallines vont être retenues dans le rein et croître pour conduire à la formation du calcul (Daudon et al., 2008).

f. La croissance du calcul

Se fait à une vitesse variable, selon l'importance des anomalies physicochimiques de l'urine (Daudon et al., 2008).

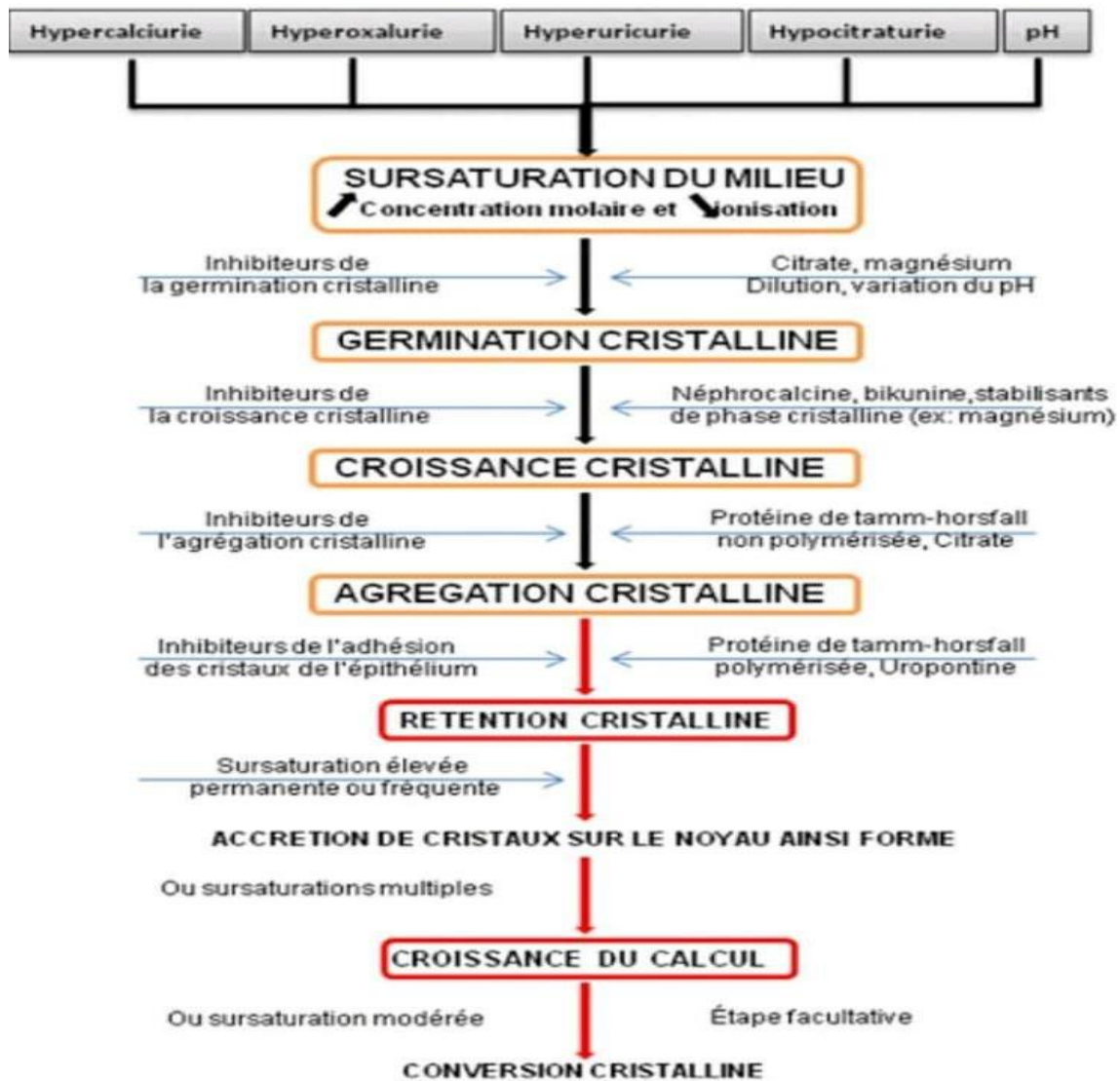


Figure 1 : Les étapes de la lithogénèse (Daudon et al., 2008).

4. Les inhibiteurs de la cristallisation

Les inhibiteurs de la cristallisation sont capables de réduire le risque de cristallisation ou vont se fixer à la surface des germes cristallins pour les empêcher de grossir ou de s'agréger.

On prend l'exemple de citrate qui est capable de perturber la croissance et l'agrégation cristallines, mais ses propriétés sont essentiellement l'apanage des macromolécules, dont plusieurs exercent un effet anti-lithiasique en réduisant la croissance des cristaux et/ou leur agrégation (**Daudon et al., 2008**).

Les principaux inhibiteurs de la cristallisation connus sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Les inhibiteurs de la cristallisation (Daudon et al., 2008).

Inhibiteurs de faible poids moléculaire	Cible	Inhibiteurs macromolécules	Cible
Cations :		Protéines :	
Zn	OxCa	Protéine de Tamm-Horsfall.	OxCa
Fe	OxCa	Néphrocalcine	
Mg	OxCa	Uropontine	OxCa
Anions :		Bikunine	OxCa, PCa
Citrate	OxCa, PCa	Fragment 1 de la	OxCa
Isocitrate	OxCa, PCa	prothrombine	OxCa
Phosphocitrate	OxCa, PCa	Fibronectine	
Pyrophosphate	OxCa, PCa	Calprotectine	OxCa
Aspartate	OxCa	Lithostathine	OxCa
Glutamate	OxCa	Glycosaminoglycanes :	CaCO ₃
Hippurate	OxCa	Sulfate de chondroïtine	
Cofacteurs d'inhibition :			OxCa, acide urique
Variabilité du pH		Sulfate d'héparane	urates
	Acide urique,		
	urates, PCa,	Sulfate de kératane	OxCa
	struvite.	Sulfate de dermatane	OxCa
Force ionique	Tous cristaux	Acide hyaluronique	OxCa, PCa
OxCa : oxalate de calcium, PCa : phosphate de calcium, CaCO₃ : carbonate de calcium			

5. Types de lithiase urinaire

Plusieurs types de calculs existent, qui diffèrent par leur composition chimique (Battu, 2016).

• La lithiase calcique

Environ 75 à 80 % de tous les calculs rénaux contiennent du calcium. La plupart sont composés d'oxalate de calcium, seul ou en combinaison avec du phosphate de calcium (Denu Ciocca et al., 2011).

Les calculs d'oxalate de calcium sont bien circonscrits sur les radiographies. Les cristaux d'oxalate de calcium peuvent apparaître comme des haltères ou des pyramides. Il existe deux types de calculs oxalate de calcium (voir tableau 2).

Les calculs d'oxalate de calcium mono-hydraté (whewellite): sont connue sous le nom minéralogique de whewellite de formule chimique $\text{Ca}(\text{COO})_2 (\text{H}_2\text{O})$. C'est la forme cristalline la plus couramment observée (77,98%). Elle a pour principale étiologie une hyperoxalurie.

Les calculs d'oxalate de calcium dihydratés (weddelite) : sont connue sous le nom minéralogique de weddelite de formule chimique $\text{Ca}(\text{COO})_2 (2\text{H}_2\text{O})$ (Traxer, 2007).

Tableau 2 : Les constituants de lithiase calcique (Denu- Ciocca et al., 2011 ; Cotton et al., 2014).

Type	Sous type	Dénomination chimique	Nom cristallin	Caractéristiques
Lithiase calcique	Oxalate de calcium	Oxalate de calcium monohydrate	whewellite	Bruns ou jaune pale, petits, et bien circonscrits sur les radiographies. Elles peuvent apparaitre comme des haltères ou des pyramides
		Oxalate de calcium dihydrate	weddelite	
	Phosphate de calcium	/	Carbatite ou brushite	Couleur beige ou blanche.

• Lithiase urique

Les calculs d'acide urique comptent pour 5 à 10 % des lithiases mais dans les pays méditerranéens, ils interviendraient dans près de 30 % des cas. De couleur jaune ou orange (Cynthia et al., 2011) (voir tableau 3).

L'acide urique est le produit du métabolisme des bases puriques dont la solubilité urinaire dépend du pH. Lorsque le pH urinaire est acide (5-6) on note la cristallisation de l'acide urique (Traxer, 2007).

Tableau 3 : Caractéristiques et morphologie de lithiase urique (Denu-Ciocca et al., 2011).

Type	Caractéristiques
Lithiase urique	Jaune ou orange, transparents sur les radiographies standard. Elles prennent plusieurs formes, losanges, rosettes, aiguilles.

- **Calculs de struvite (phosphate ammoniaco-magnésienne)**

Dans la lithiase phospho-ammoniaco-magnésienne, les calculs se forment au cours d'infections urinaires à germe uréasique en pH alcalin (Dalibon, 2015). Les calculs de struvite représentent 10 à 15 % de tous les calculs.

Tableau 4 : Caractéristiques de lithiase ammoniacomagnésien (Denu-Ciocca et al. 2011).

Type	Nom cristallin	Caractéristiques
Lithiase de phosphate ammoniac magnésien	struvite	Brun clair à la radiographie, feuilletée. Ils sont associés à des infections des voies urinaires par des bactéries productrices d'uréase.

- **Calcul de cystine**

La lithiase cystinique résulte d'une anomalie héréditaire du transport transépithélial rénal et intestinal de la cystine et des acides aminés dibasiques. L'excrétion urinaire excessive de cystine, le moins soluble de tous les acides aminés, entraîne la formation répétée de calculs de cystine. La lithiase cystinique représente environ 1% des lithiases (Jungers et al., 2001).

Tableau 5 : caractéristiques et morphologie de lithiase cystinique (Denu-Ciocca et al., 2011).

Type	Caractéristiques
Lithiase cystinique	Jaune-vert homogènes a la radiographie. Les cristaux de cystine prennent une forme hexagonale, les lithiases sont souvent bilatérales et peuvent etre coralliformes.

- **La lithiase médicamenteuse**

Elle présente 1 à 2% des lithiases rénales. Dans certains cas, le médicament ou ses métabolites entrent dans la composition du calcul. Dans les deux cas, la substance lithogène peut provoquer le processus lithiasique ou se fixer sur un calcul déjà présent (**Servais et al., 2006**).

6. Epidémiologie de la maladie

a. Dans le monde

La lithiase urinaire est une maladie multifactorielle qui se caractérise par la présence de concrétions pierreuses dans les voies excrétrices. La population affectée est estimée à 2 à 3% dans le monde (**Raja A, Wood F, Joshi HB, 2020**). Le risque de développer une lithiase urinaire chez les adultes semble être plus élevé dans l'hémisphère occidental (5-9% en Europe, 12% au Canada, 13-15% aux États-Unis) que dans l'hémisphère oriental (1-5%), bien que les risques les plus élevés aient été signalés dans certains pays asiatiques comme l'Arabie Saoudite (20,1%) (**Robertson WG et Hughes H, 1994 ; Ramello, Vitale et Marangella, 2000**). L'incidence de la lithiase urinaire dans une population donnée dépend de la zone géographique, de la répartition raciale et du statut socio-économique de la communauté.

L'évolution des conditions socio-économiques au fil du temps, et les changements subséquents dans les habitudes alimentaires, ont affecté non seulement l'incidence, mais aussi le site et la composition chimique des calculs (**López et Hoppe, 2010**). Dans les pays en voie de développement, notamment la ceinture lithiasique afro-asiatique qui regroupe plusieurs pays [Soudan, Egypte, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, Iran, Pakistan, Birmanie, Inde, Thaïlande, Indonésie, Philippines] la prévalence varie de 4 à 20% avec un sexe ratio de 2 en faveur des hommes (**López et Hoppe, 2010**). En Afrique, l'épidémiologie de la lithiase urinaire est peu connue (**Kaboré et al., 2013**), du fait du faible taux de fréquentation des structures de santé et l'absence d'étude étendue dans la population générale conduiraient à une sous-estimation de cette pathologie.

b. En Algérie

En Algérie, il existe peu de données statistiques importantes concernant les caractéristiques épidémiologiques de la lithiase urinaire. Les études réalisées sur cette pathologie restent peu nombreuses et se sont surtout intéressées à la détermination de la composition chimique des calculs en relation avec quelques paramètres (localisation du calcul, âge et sexe des patients),

à la cristallurie et l'infection urinaire (**Harrach et al., 1997 ; Kaid-Omar et al., 2001 ; Belhadji et al., 2004 ; Djelloul et al., 2006**).

Dans la région d'ouest du pays, ont trouvé que le composant principal des calculs était l'oxalate de calcium. Il était majoritaire dans 67% des cas, les phosphate de calcium dans 16,7% et l'acide urique dans 8,8% des calculs. La cystine constituait 0,7% des calculs analysés. Il est mentionné que les infections urinaires étaient une cause fréquente de lithiase (**Djelloul et al., 2006**).

7. Symptômes et facteurs de risque de la lithiase urinaire

a. Les symptômes

Les signes d'une lithiase urinaire peuvent varier d'une douleur intense à l'absence de douleur en fonction des caractéristiques des calculs urinaire (la taille, la forme, la localisation du calcul dans les voies urinaires).

Dans le cas d'une douleur sévère : le calcul bloque le flux d'urine normal à travers l'uretère (colique néphrétique).

Il existe d'autres symptômes qui peuvent accompagner les coliques néphrétiques : la nausée, les vomissements, sang dans les urines (hématurie isolée), la fièvre (**Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023**).

b. Les facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque sont l'hérédité, l'âge, certains médicaments, la déshydratation, l'infection urinaire, le régime alimentaire riche en protéines, purines, sel, oxalate et calcium.

Certaines maladies (cancer, hyperthyroïdie, cancers métastatique) peuvent présenter un facteur de risque majeur de la lithiase urinaire (**Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023**).

8. Diagnostic

La lithiase urinaire est souvent diagnostiquée par des examens radiologiques plus des examens biologiques complémentaires.

a. Radiologique

La radiographie standard de l'abdomen suffit à mettre en évidence les calculs opaques aux rayons X.

L'échographie permet souvent de voir les calculs de toute nature, et permet de juger de leur retentissement sur le rein et la voie urinaire (qui peuvent être dilatés). Néanmoins, l'échographie peut méconnaître la présence d'un calcul de l'uretère.

L'urographie intraveineuse (radiographies répétées de l'abdomen après injection intraveineuse de produit à élimination urinaire) permet d'affirmer la présence d'une lithiase, de préciser le nombre et la localisation des calculs, de juger de leur retentissement sur le rein et la voie urinaire.

Le scanner abdominal spiralé sans injection est actuellement le meilleur moyen diagnostique. Il permet de mettre en évidence les petits calculs lorsque les autres examens n'ont pas pu faire le diagnostic.

Le scanner avec injection permet d'apprécier le retentissement sur les reins de la lithiase **(Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023).**

b. Biologique

Parmi les examens biologiques, on peut citer l'examen bactériologique des urines à la recherche d'une surinfection des urines, le dosage sanguin de la créatininémie (qui reflète la fonction rénale) et le pH urinaire (par bandelette urinaire).

Selon les cas : on peut faire des analyses biochimiques tels que : Calcémie, phosphorémie, uricémie, calciurie.

Parfois, une hypercalciurie (taux élevé de calcium dans l'urine) est mise en évidence. Celle-ci peut être en rapport avec une augmentation du taux de calcium dans le sang (hypercalcémie en rapport avec une hyperparathyroïdie -sécrétion accrue d'hormone parathyroïde-).

D'autres fois, elle est associée à une calcémie normale (hypercalciurie idiopathique, hypothyroïdie, régimes hyper lactés, maladies qui altèrent la fonction des tubules rénaux...) **(Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023).**

9. Traitement

Les traitements sont largement dépendants du type de lithiase. En dehors des situations d'urgence, il existe plusieurs traitements médicaux et chirurgicaux possibles qui sont fonction du nombre, de la taille, du siège et de la nature des calculs.

La douleur est toujours traitée par l'association de médicaments contre la douleur, des antalgiques et d'anti-inflammatoires par voie orale. L'hospitalisation n'est nécessaire que lorsque la douleur est importante ou lorsqu'il existe une complication (pyélonéphrite, insuffisance rénale).

Le traitement médical inclut certaines règles d'hygiène, le traitement d'une maladie (ex : la goutte) lorsqu'elle est en cause, est la lithotritie extra-corporelle (LEC).

Le traitement chirurgical consiste à retirer les calculs par une incision, par voie classique ou par coelioscopie à l'aide d'une caméra intra-corporelle.

On a aussi la chirurgie percutanée, qui consiste à aborder l'intérieur des cavités rénales par une incision lombaire de quelques centimètres **(Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023)**.

Dans le cas de la lithiase calcique, un régime alimentaire appauvri en calcium est conseillé avec une diminution de la consommation de lait et de laitages. Certains aliments sont à éviter comme les épinards, le betterave, l'asperge, les noix et thé à cause de la forte teneur en oxalate.

Dans le cas de la lithiase urique, un régime alimentaire pauvre en protéines et en purines est recommandé. Il faut consommer une alimentation riche en fruits et en légumes avec des quantités limitées de viande et avec des boissons abondantes **(Rossant et Rossant-Lumbroso, 2023)**. Une hydratation suffisante est toujours conseillée

Chapitre 02 : Les plantes médicinales

1. Introduction

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour la majorité des communautés démunies des pays en voie de développement qui en dépendent pour assurer leurs soins de santé primaires et leurs subsistances. Elles utilisent la plupart des espèces végétales, tant ligneuses qu'herbacées, comme médicaments. Une croyance bien répandue est que toute plante soigne (**Salhi et al., 2010**)

Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'antiquité comme médicaments pour la prise en charge des maladies humaines (**Richard et al., 2004**). Malgré les grandes avancées de la science et de la médecine moderne au cours de ces dernières décennies, ces plantes continuent de contribuer de façon importante à l'amélioration de l'état de santé des populations, notamment celle des pays en développement (**Mukherjee, 2002; Bodeker et Ong, 2005; Mokosso et al., 2012; Lehmann, 2013**).

Actuellement l'utilisation des plantes médicinales occupe une place primordiale dans la vie des riverains, beaucoup plus que dans celle citadins. En effet, les connaissances ancestrales sont transmises de génération en génération, permettant ainsi la conservation de ce savoir, que beaucoup gardent précieusement surtout les personnes les plus âgées. Ce savoir traditionnel ancestral est devenu de nos jours une mine d'informations précieuses pour tout chercheur de l'industrie pharmaceutique.

2. Définition de phytothérapie

Vient des mots grecs "*phyton*" (plante) et "*therapia*" (traitement), ce qui signifie donc traitement des maladies par les plantes.

La phytothérapie (thérapie par les plantes) est la médecine par les plantes, selon l'OMS la phytothérapie est considérée comme médecine alternative (**ybret et delesalle-féat,2007**)

La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits des plantes et les principes actifs naturels (**ybret et delesalle-féat,2007 ; Hans, 2007**)

3. Phytothérapie en Algérie

La flore algérienne est caractérisée par sa diversité florale : méditerranéenne, saharienne et une flore paléo tropicale estimée à plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques. Ces espèces sont pour la plupart spontanées avec un nombre non négligeable (15%) d'espèces endémiques. Ce qui a donné à la pharmacopée traditionnelle une richesse inestimable (**Mecheri et al., 2023**).

4. Définition d'une plante médicinale

Une plante est dite médicinale lorsqu'au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

Une plante médicinale est une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. On peut la définir aussi comme un végétal doué d'un effet thérapeutique sur l'organisme sans être toxique à dose normale. Ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisée par les êtres humains (Elqaj et al., 2007).

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et la synthèse des médicaments non seulement, lorsque leurs constituants sont utilisés directement comme agent thérapeutique, mais aussi comme matière première pour la synthèse des médicaments ou modèle pour les composés pharmacologiquement actifs (Ameenah, 2006).

5. Catalogue des plantes médicinales utilisées

Tableau 6 : Plantes médicinales testées.

Nom de la plante	Nom en français	Nom vernaculaire	Utilisation
<i>Atriplex halimus</i>	Arroche sauvage/ Pourpier de mer	Legtef	-Les feuilles sont utilisées contre les calculs rénaux (Ghourri, Zidane et Douira, 2013)
<i>Herniaria hirsuta</i>	Herniaire	Fatatet Lhjar	-La plante entière, en décoction dans l'eau minérale, est employée contre les calculs rénaux. -Les feuilles en poudre, sont employées contre les calculs rénaux (Ghourri et al.,2013)
<i>Citrus limon</i>	Citronnier	Laymoun	-Le jus de citron (1/2 verre) mélangé au miel (1 verre) et à l'huile d'olive (1 verre), est utilisé contre la lithiase. -le jus de citron associé à du miel (1/2 litre), est utilisé contre la lithiase (2 cuillères par jour) (Ghourri et al.,2013)

5.1. *Atriplex halimus*

5.1.1. Nomenclature

- Nom scientifique : *Atriplex halimus*.
- Nom français : Arroche sauvage, Pourpier de mer.
- Nom vernaculaire : Legtef (قطف).

5.1.2 Classification

- Règne : Plantae
- Classe : Dicotylédone
- Sous-classe : Apétales
- Série : Apétales hermaphrodites
- Ordre : *Centrospermes*
- Famille : *Chénopodiacées*
- Genre : *Atriplex*
- Espèce : *Halimus* (Hans, 2007).



Figure 2 : *Atriplex halimus*

5.1.3. Description de la plante

Atriplex est un arbuste buissonneux de 1 à 3m de hauteur, formant une touffe pouvant atteindre 3m de diamètre avec proportion importante de biomasse lignifiée.

Les rameaux à la base sont de couleur blanche, ils sont nombreux et longs, souvent arqués et peuvent être redressés ou couchés au sommet (Le Houerous, 1992).

Les feuilles de couleur verte grisâtre, entières, alternes, et courtement pétiolées de 3 à 5cm de long et de 0.3 à 0.5cm de large.

Les inflorescences sont dioïques, les inflorescences males sont en épis simples ou panicules localisées au sommet, et les inflorescences femelles sont axillaires ou en épis subterminaux.

Les valves fructifiées sont pédonculées, plus ou moins dentées de 0.8 à 1.5 de large. Les graines vêtues de 4 ailes à bords denticulés ont des dimensions de 10 à 20 mm (**Le Houerou, 1992**). La partie utilisée de plante c'est les feuilles.



Figure 3 : *Atriplex halimus* (feuilles).

5.1.4 Les principes actifs

Les études de composition chimique d'*A.halimus* indiquent la présence de métabolites secondaires (les tanins, les saponines et les alcaloïdes). Une autre caractéristique de cette espèce est sa richesse en fibres alimentaires (cellulose), en protéines, en vitamines (B et C) et en sels minéraux, et sa pauvreté en matières grasses brutes (**Benhammou et al., 2009 ; Nadjimi et al., 2013**)

La matière sèche représente entre 21,42% et 45,09% du produit brut. Concernant la matière organique, celle-ci varie entre 79% et 89% de matière sèche selon la partie morphologique et la période de prélèvement.

La teneur en matière minérale varie entre 11% et 21% de matière sèche. Les valeurs en matière azotée obtenues oscillent entre 2,71% et 7,20% de matière sèche.

La cellulose brute obtenue est très variable (de 5% à 41,35% de matière sèche), elle est fonction de la partie morphologique et la période de prélèvement (**Berri, 2009**).

5.1.5 Origine de la plante

Cette plante originaire du sud de l'Europe, est une espèce spontanée occupant de vastes aires dans les pays du nord-africain et du proche et tels moyen orient. Elle se trouve également dans certains pays européens tels que ceux de la région méditerranéenne (**Kinet et al., 1998**).

Dans le monde, *A. halimus* se rencontrent de l'Alaska à la Patagonie, de la Bretagne à la Sibérie et de la Norvège à l'Afrique du sud (**Franclet et Houérou, 1971**). L'espèce *A. halimus* est spontanée dans les pays du nord de l'Afrique et proche d'orient jusqu'à Iran vers le sud (**Choukr et al., 2003**).

En Afrique du nord, le genre *Atriplex* comprend 18 espèces, 15 espèces spontanées et 03 espèces naturalisées, dont 7 vivaces, 1 bisannuelle et 10 annuelles (**Le Houeron, Franclet, 1971**).

En Algérie les *Atriplex* sont réparties dans les régions : Batna, Biskra, Boussaâda, Djelfa, Saïda, Tébessa, Tiaret et Bechar, Hoggar (**Ozanda, 1991**), par *Atriplex halimus* L, *Atriplex Portulocoides*, qui sont utilisées comme fourrage par les troupeaux surtout les ovins et dromadaires.

D'autres espèces ont été introduites durant les années 80, ce sont les *Atriplex canescens* et *Atriplex nummularia* pour leur double intérêt : lutte contre l'érosion et la désertification, et l'adaptation particulière dû essentiellement à ses caractères intéressants pour la réadaptation des sols (canescens) avec les ressources fourragères (**Le Houeron et Franclet, 1971**).

5.1.6 Intérêt pharmacologique

Selon (**Dutui et al., 1991**) l'*Atriplex halimus* L est utilisé comme plante médicinale dans la pharmacopée traditionnelle. En effet elle agit sur la maladie du sommeil (trypanosomiase); et elle possède également un effet antidiabétique notamment sur le diabète type 2, car selon **Dey et al., (2002)**, 3g / J de feuille *Atriplex halimus* diminue le taux du glucose dans le sang rapportèrent que l'utilisation du « Glucolovele », un médicament formé par l'association d'extrait des feuilles de 4 plantes à effet antidiabétique à savoir, *Atriplex halimus* L, *Olea europea*, *juglans regia* et *urtica diodca*, agit positivement sur le diabète type 2 et sans effet secondaires (**Dutuit, 1998**).

5.2. *Herniaria hirsuta*

5.2.1 Nomenclature

- Nom scientifique : *Herniaria hirsuta*
- Nom français : Herniaire
- Nom vernaculaire : Ftatet lhjar

5.2.2 Classification

- Règne : Plantea
- Sous-règne : *Viridaplantea*
- Division : *Magnoliophyta*
- Classe : *Magnoliopsida*
- Sous-classe : *Magnoliidae*
- Ordre : *Caryophyllales*
- Famille : *Caryophyllaceae*
- Genre : *Herniaria*
- Espèce : *Herniaria hirsuta*

5.2.3 Description de la plante

Plante annuelle ou bisannuelle de 5-15cm, toute velue-hérissée, grisâtre, à racine grêle. Tiges grêles, entièrement appliquées sur la terre, feuilles hispides-ciliées., lancéolées, atténuées à la base, les inférieures opposées, les autres alternes. Stipules ovales ou oblongues. Fleurs petites, en glomérules peu fournis, arrondis, opposés aux feuilles et plus courts qu'elles. Le fruit est aussi long que le calice (**Landolt et al., 2010**)

Comme son homologue, l'espèce possède des fleurs mâles, femelles et hermaphrodites. Elle est autogame (autopollinisation) et entomogame (pollinisation par les insectes, dans ce cas, plus précisément par les mouches, hyménoptères et coléoptères). La dissémination des semences est qualifiée de météochore (dispersion par le vent). L'espèce se multiplie elle aussi par voie végétative, produisant des racines adventives sur les tiges en contact avec le sol. La plante a une stratégie dite rudérale.

En médecine traditionnelle, la partie aérienne de la plante est indiquée pour le traitement des maladies rénales comme anti-lithiasique (**Landolt et al., 2010**) .

5.2.4 Principe actif

Herniaria hirsuta est riche en saponosides triterpéniques, coumarines : ombelliférone et herniarine (méthoxy-7-coumarine), scopolétine, flavonoïdes, acides phénoliques et tanins. Les bourgeons comportent de l'huile essentielle (**Landolt et al., 2010**).

5.2.5 Origine

Herniaria hirsuta est une plante d'origine de l'ouest de l'Europe, France, allemand, Italie, Espagne. Elle se trouve aussi au niveau d'Aurasia, de l'Asie occidentale et de certains pays américains.

Elle occupe une place importante dans l'Afrique du nord. En Maroc, elle est utilisée dans le traitement des calculs rénaux.

5.2.6 Intérêt pharmacologique

La plante est considérée comme diurétique (et antispasmodique). Elle est connue pour son pouvoir préventif contre la lithiase rénale (**Crescenti et al., 2015**).

Les extraits de *Herniaria hirsuta* L et de *Vaccinium vitis-idaea* ont montré des effets antibiofilm et un pouvoir inhibiteur de croissance d'*Escherichia coli*. L'hydrophobicité superficielle de la souche autoagrégée d'*Escherichia coli* a changé après exposition à différentes plantes dont la herniaire (**Wojnicz et al., 2012**).

L'effet antihypertenseur de la plante a été vérifié chez le rat à la dose de 200 mg/kg de saponines après 30 jours (plus efficace que l'administration de furosémide) selon un mécanisme multifactoriel (**Rhiouani et al., 2001**).

Une infusion de *Herniaria hirsuta* (2 × 48,5 mg/kg) administrée pendant 30 jours diminue la teneur en cholestérol de la bile chez le chien (**VanDooren et al., 2015**).

Dans une étude sur l'inhibition de germes multi-résistants, il a été montré que la herniarine de *Herniaria hirsuta* L et le pyrocide de *Daucus carota* ont été identifiés comme les meilleures pistes contre le gène encodant la résistance aux antibiotiques *dfrA1* de *Vibrio cholerae*. (**Skariyachan S et al., 2010**).

5.3. *Citrus limon*

5.3.1 Nomenclature

- Nom scientifique : *Citrus limon*
- Nom français : Citron, citronnier
- Nom vernaculaire : Laymoun

5.3.2 Classification

- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermaphytes
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Eudicotylédones
- Sous-classe : *Archichlomydeae*
- Ordre : *Sapindales*
- Famille : *Rutaceae*
- Sous-famille : *Aurantoideae*
- Tribu : Citreae
- Sous-tribu : Citroneae
- Genre : *Citrus*
- Espèce : *Citrus limon* (Kehal, 2013)

5.3.3 Description de la plante

Le citronnier est désigné sous le nom de *Citrus limon* (L.) Burm. Il peut être cité sous le synonyme de *Citrus limonum* Risso (Kasraoui , 2006; Faucon, 2015)

C'est un arbrisseau méditerranéen vigoureux aux branches robustes et épineuses atteignant 2 à 4 m de hauteur (Bousbia, 2011;Faucon, 2015)



Figure 4 : *Citrus limon*

Les feuilles du citronnier sont permanentes, feuilles vertes alternées, vert foncé et luisantes, plus pâles sur leur reverse, une forme en fusiformes odorantes, de 6 à 11 cm de longueur, à pétioles parfois ailés. Les feuilles sont très parfumées car en raison des multiples poches à essence qu'elles contiennent visibles à l'œil nu (**Gollouin et Tonelli , 2013**).



Figure 5 : Feuilles de *Citrus limon*.

Les fruits sont juteux, acides, très parfumés et formes ovales, avec des mamelons plus ou moins évidents aux extrémités. L'écorce mince (écorce) est d'épaisseur variable et devient jaune ou verte à mesure que le fruit mûrit. Elle est pourvue de nombreuses glandes oléifères renfermant des essences. La pulpe est généralement riche en acide citrique et juteuse avec quelques pépins, ce qu'il lui donne sa saveur acide (**Blancke, 2001**).

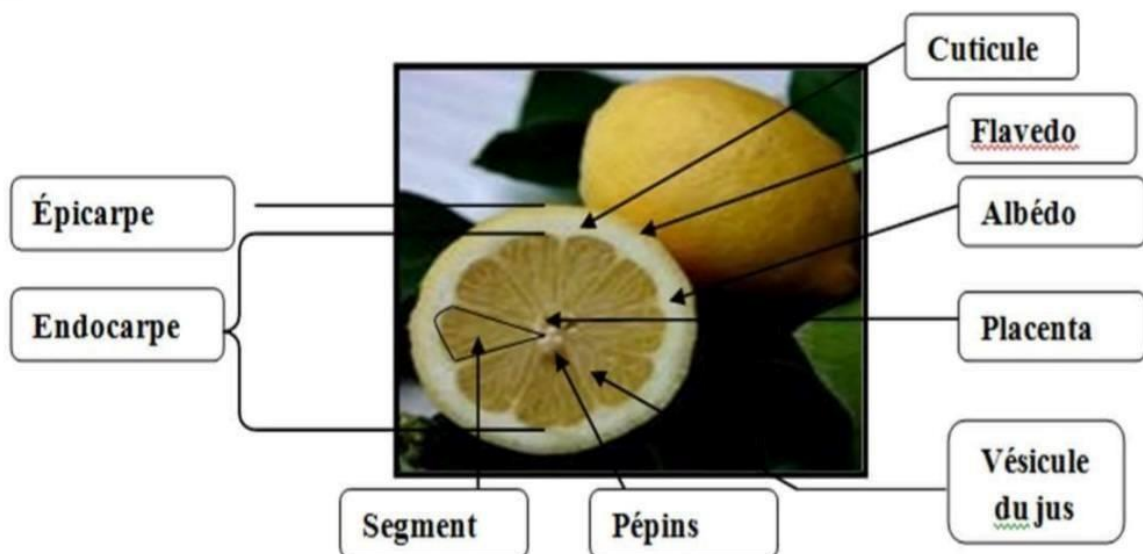


Figure 6 : Les caractéristiques du fruit citron (**Khen, 2019**)

5.4.4 Composition chimique

Les principaux constituants chimiques de citron sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Principaux constituants chimique de citron (Goetz, 2014).

Matière	Famille de constituants	Constituants chimiques
Jus	Flavone	Citroflavonoides
	Acide organique	Acide citrique, acide malique
	Hydrate de carbone	Saccharose, glucose
	Vitamines	Vitamine C (acide ascorbique)
	Minéraux	Sodium, calcium, phosphore, zinc
Ecorce de citron	Huile essentielle	90%D-limonène (monoterpènecyclique) 0.4% β-pinène, 9.6% γ-terpinène

5.3.5 Origine

L'origine du nom citron remonte à la langue persane et il s'appelle en anglais « limon », son origine est le continent asiatique, et sa culture se multiplie en Italie, aux États-Unis, en Espagne, en Grèce, en Argentine et dans de nombreux pays.

Citrus limon est parmi les plus importantes espèces d'agrumes après le *Citrus sinensis* et *Citrus reticulata*, originaire du sud-est asiatique et d'inde. Le citronnier fut introduit en Méditerranée par les Arabes. C'est à l'époque des croisades que l'Europe découvre le « *Citrus* ». Il est cultivé depuis le XIVe siècle en Sicile, qui est actuellement le plus gros producteur de citron. La Corse produit des citrons d'excellente qualité et de très belle grosseur (Millet F, 2014). Sa culture s'étend aujourd'hui sur le littoral de la Méditerranée et aux régions du globe à climat semi-tropical du monde entier (Débuigine et Couplan , 2008).

5.3.6 En Algérie

En Algérie, l'agrumiculture représente un segment stratégique. Selon les dernières données (OMS, Organisation mondiale de la Santé, 2006).

En 2006, l'Algérie a acquis une collection de 277 variétés d'agrumes. Ces espèces sont localisées dans les périmètres irrigués de la partie Nord du pays et où elle trouve la température clémente, et la qualité requise de l'eau et du sol se retrouve précisément dans la plaine de la Mitidja, zone de potentiel agrumicole en augmentation. Superficie de 36 219 hectares (Meziane, 2013).

5.3.8. Utilisation et effets thérapeutiques

Diverses études expérimentales ont montré l'existence d'une relation importante entre les flavonoïdes de citron et la diminution de l'oxydation (**Gonzalez-Molina et al., 2010**). Les feuilles de citron sont utilisées conjointement avec d'autres plantes comme le thé et la menthe afin de stimuler la circulation, apporter tonus et vitalité, lutter contre l'anémie et traiter les troubles de l'insomnie et de l'asthme (**Okwu et Emenik, 2006**). Les écorces et les graines sont employées pour renforcer les défenses immunitaires indispensables, et traiter certaines maladies telles que l'hypertension, le diabète, l'obésité et quelques cancers (**Oboh, 2012**). Aussi, il prévient contre le rhumatisme et la thrombose (**Manish et al., 2013**). Les huiles essentielles de citron est employée depuis l'antiquité par les industries de la parfumerie (**Janati et al., 2012**).

Deuxième partie :
Partie pratique

Matériel et méthodes

1. Introduction

Les plantes médicinales restent une source importante de nouveaux médicaments. Il est rapporté que ces produits végétaux sont efficaces pour réduire le taux de récurrence des calculs rénaux sans effets secondaires (Divakar et al., 2010 ; Kant et al., 2020).

Certaines plantes médicinales telles que *Herniaria hirsuta* et *Atriplex halimus* ont été trouvées pour inhiber la cristallisation de l'oxalate de calcium (Atmani et al., 2004 ; Beghalla et al., 2009). Le jus de citron est également largement utilisé pour inhiber la cristallisation (Kulaksizoglu et al., 2008) .

2. Objectif de travail

Le but de ce travail repose sur l'étude de l'efficacité anti-lithiasique des extraits aqueux d'*Atriplex halimus*, *Herniaria hirsuta* et *citrus limon* -in vivo - sur des rats Wistar.

3. Lieu d'étude

Notre travail expérimental a été effectué au niveau de l'animalerie et le laboratoire pédagogique du département des sciences biologiques de l'université Ahmed Zabana, Relizane. La réalisation des coupes histologiques a été effectuée au niveau du laboratoire vétérinaire régional de Mostaganem.

4. Matériel utilisé

Le matériel, les produits et l'appareillage utilisés dans notre travail sont affichés dans le tableau ci-dessous :

Matériels	Produits	Appareillages
Eprouvette	Eau physiologie	Montage de filtration
Béchers	Eau distillée	pH mètre
Papiers filtre	Oxalate de sodium anhydre	Agitateur
Entonnoirs	Éthylène glycol	Plaque chauffante
Verre de montre	La plante <i>Herniaria hirsuta</i>	Balance de précision
Fioles 1L	La plante <i>Atriplex halimus</i>	Evaporateur rotatif
Spatule	La plante <i>Citrus limon</i>	Spectrophotomètre UV/VIS JENWAY
Barreaux magnétiques		Bain marie
Tubes à essai		Microscope optique
Papier aluminium		Réfrigérateur
Micropipettes – Embouts		Etuve
Pipettes de pasteur		Agitateur
Lames – lamelles		
Cellule de Malassez		

5. Méthodologie

5.1. Collection et méthode d'extraction

Les parties aériennes des plantes *Herniaria hirsuta* et *Atriplex halimus* ont été récoltées. Pour la première plante, la récolte a été effectuée le mois d'avril de la campagne de Djaafra, Mendess, wilaya de Relizane. Pour la plante *Atriplex halimus*, elle a été collectée le mois de février de la région de El Kedadra, Yellel, wilaya de Relizane. Les deux plantes ont été séchées à l'air libre puis broyées en poudres.

Pour la préparation de l'infusion, 20g de la poudre de chaque plante (*Herniaria hirsuta* et *Atriplex halimus*) ont été mélangés avec 200 ml d'eau distillée déjà portée à ébullition. Le mélange a été mis sous agitation à l'obscurité pendant 30 min. A la fin de chaque extraction, les extraits ont été récupérés et filtrés.

Pour la plante Citrus limon, les fruits collectés, de la région de Sidi M'hamed Benali, wilaya de Relizane, ont été nettoyés, lavés et séchés avec une serviette en coton et ensuite pressés en utilisant un presse-citron manuel. Le jus récupéré a été filtré.

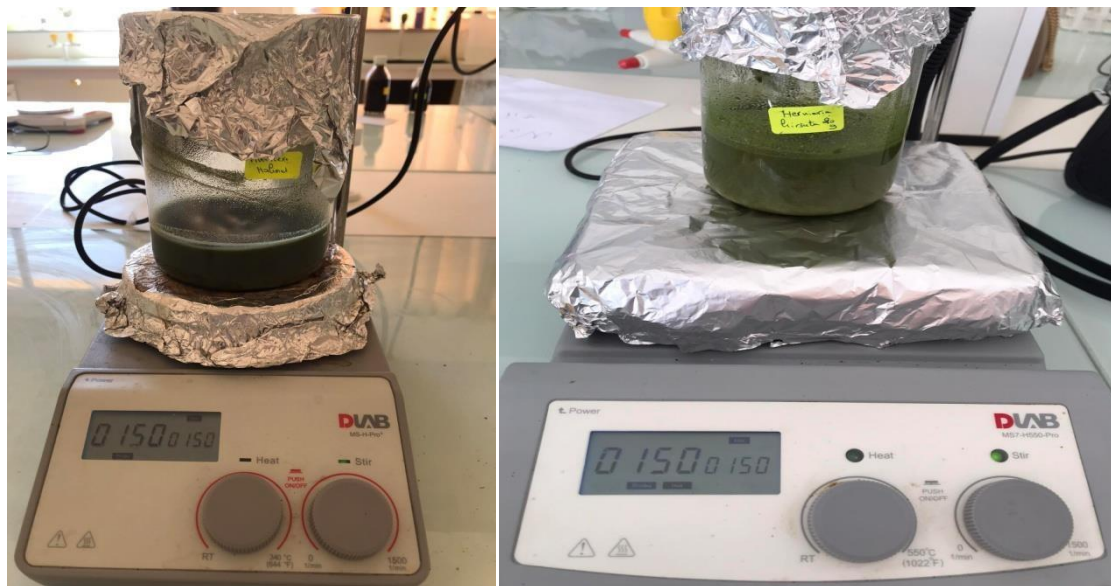


Figure 7 : Préparation de l'infusion.

Les filtrats des trois plantes ont été récupérés et évaporés à 60°C dans un évaporateur rotatif jusqu'à concentration. Les extraits ont été stockés à une température de 4°C après préparation.



Figure 8 : Concentration de l'extrait à l'évaporateur rotatif.

5.2. Expérimentation sur les animaux

Notre étude a été menée sur des rats blancs de la souche Wistar provenant de l'institut pasteur d'Alger. Les animaux ont été placés dans une animalerie à une température ambiante avec un cycle lumineux de 12 heures avec un accès libre à l'eau potable et à un régime alimentaire standard de granulés. Les rats ont été répartis en groupes de six animaux chacun.

Toutes les expériences ont été conduites en accordance avec les procédures internationales standards acceptées relatives à l'utilisation des animaux dans les laboratoires.



Figure 9 : Rats wistar dans l'animalerie de l'université de Relizane.

5.3. Modèle de cristallisation oxalo-calcique *in vivo*

Dans notre étude, deux protocoles ont été testés :

Dans le premier protocole, la méthodologie utilisée est analogue à celle des travaux de **Sadki et Atmani (2017)**. 24 rats pesant entre 242 et 314g ont été répartis en quatre groupes de 6 rats chacun (3 males et 3 femelles). Nous avons utilisé l'éthylène glycol (EG) à 0,75 % comme précurseur d'oxalate, qui est fourni dans l'eau de boisson, pour induire la formation des cristaux d'oxalate de calcium au niveau des reins. Les extraits des plantes *Herniaria hirsuta* et *Citrus limon* ont été administrés aux rats par gavage à raison de 50 mg/Kg/jour. Le traitement par l'EG à 0,75 % et par l'extrait de la plante commence en même temps et dure pendant trois semaines. Nos investigations ont porté sur quatre groupes :

- Le groupe I a servi de contrôle négatif, recevant de l'eau de robinet seulement.
- Le groupe II a servi de contrôle lithiasique et a reçu de l'EG à 0,75 % dans l'eau de boisson pendant.
- Le groupe III a servi de groupe de traitement préventif et a reçu de l'EG à 0,75 % dans l'eau de boisson et un gavage avec l'extrait d'*Herniaria hirsuta* à une dose de 50mg/kg de poids corporel.
- Le groupe IV a servi de groupe de traitement préventif et a reçu de l'EG à 0,75 % dans l'eau de boisson et un gavage avec l'extrait d'*Citrus limon* à une dose de 50mg/kg de poids corporel pendant 3 semaines.

Pour le deuxième protocole, la lithiase urinaire a été induite par l'injection intrapéritonéale d'oxalate de sodium à raison de 70 mg/kg, i.p selon la méthode de **Pandhare et al., 2021**. Pour cela, 18 rats ont été répartis en quatre groupes de 6 rats chacun (3 males et 3 femelles). Les animaux ont été répartis en trois groupes :

- Le groupe I a servi de contrôle négatif.
- Le groupe II a servi de contrôle lithiasique et a reçu quotidiennement une injection intrapéritonéale d'oxalate de sodium à raison de 70 mg/kg.
- Le groupe III a servi de groupe de traitement préventif et a reçu quotidiennement une injection intrapéritonéale d'oxalate de sodium à raison de 70 mg/kg et un gavage avec l'extrait d'*Atriplex halimus* à une dose de 100mg/kg de poids corporel.

L'expérimentation a été réalisée pendant 3 semaines, durant lesquelles la cristallurie a été suivie chaque semaine.

4.6. Sacrifice et prélèvements d'organes, du sang et des urines

A la fin de notre expérimentation, les animaux ont été mis à jeun pendant une nuit. Ensuite, tous les rats ont été anesthésiés. Une association xylazine/ Kétamine a été utilisée pour assurer une anesthésie générale. En premier temps, les rats ont subi une injection intrapéritonéale de xylazine à raison de 10mg/kg de poids corporel, suivi de la kétamine à une dose de 40mg/kg de poids corporel.

Suite d'une perte de conscience, la dissection a été réalisée à l'aide de matériel approprié et les organes (les reins) sont récupérés. Les urines ont été récupérées directement de la vessie et la cristallurie a été étudiée avec un microscope optique. A l'aide des seringues, le sang des rats était prélevé et récupéré dans des tubes héparine puis conservé à 4°C et les paramètres calcium, créatinine et urée ont été analysés. Les analyses biochimiques ont été réalisées au niveau d'un laboratoire privé à Mostaganem.

Pour des études anatomopathologiques, les reins ont été prélevés, nettoyés par l'eau distillée, pesés, sectionnés transversalement, puis immergés dans une solution de formaldéhyde 10 % tamponnée qui ne dissout pas les cristaux d'oxalate de calcium.



Figure 10 : Processus de la dissection des rats.

4.9. Etude histopathologique

L'étude histopathologique a été effectuée au niveau du laboratoire vétérinaire régional de Mostaganem. Elle a été réalisée dans le but de comparer les tissus rénaux des différents groupes de rats, selon les étapes suivantes :

1- Les organes étaient fixés en formaldéhyde 10% tamponné ce qui permet la conservation morphologique des structures tissulaires et cellulaires, de façon proche que possible de leurs aspects à l'état vivant et sans dissoudre les dépôts de cristaux.



Figure 11 : Etape de la fixation.

2- On dépose les prélèvements dans des cassettes (petites boîtes avec des trous) en veillant à étiqueter correctement les échantillons. Après la fixation, la cassette est placée dans des bains d'alcool successif (en premier dans un bain d'alcool de 70% pendant 1h et puis bain d'alcool de 100% pendant une nuit) afin de déshydrater les reins. Puis on met les cassettes dans des bains de chloroforme successif (de 70% puis de 100%). Après, on remplace le chloroforme par le xylène et à la fin par la paraffine fondue. Ensuite, les cassettes sont imbibées dans de la paraffine liquide chaude pour le moulage du prélèvement (lorsqu'elle est froide, elle devient solide).

3- On met le bloc de paraffine sur une plaque froide pour qu'il se solidifie.

4- Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on y fait des coupes de 5 µm d'épaisseur (grâce à un microtome) pour obtenir une seule couche de cellules. Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban.

5- Les coupes du ruban sont étalées sur des lames de verre à l'aide d'eau albuminée, sur une platine chauffante. L'étalement s'effectue de gauche à droite.

6- Un séchage des lames est réalisé à l'aide d'une plaque chauffante pendant 15 minutes pour augmenter l'adhérence des coupes sur les lames.

7- Pour la coloration, on utilise des automates à colorations à travers des bains : il faut d'abord éliminer la paraffine, on réhydrate ensuite par des bains décroissants d'alcool. Les coupes sont colorées par des passages dans des colorants chimiques afin de différencier par des couleurs les composants du prélèvement (L'hématoxyline qui colore les noyaux cellulaires et le réticulum endoplasmique rugueux en violet et l'éosine qui colore le cytoplasme et les fibres en rose).

8- Après déshydratation, un automate colle une lamelle très fine sur la lame avec une goutte de baume.

9- Les lames sont ensuite examinées au microscope et interprétées.

Résultats et discussion

1. Evaluation du poids corporel des rats

Au cours de l'expérimentation, le poids corporel des rats était mentionné puis la moyenne et l'écart-type ont été calculés. Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 8 et la figure 12. Au cours de l'expérimentation, les rats « témoin négatif » ont montré en premier temps une augmentation au niveau du poids, mais au début de la troisième semaine, il est réduit à 360g.

Par contre, les rats lithiasiques et les rats traités par *Herniaria hirsuta* et citron ont montré une évolution plus stable du poids corporel.

Tableau 8 : Evaluation du poids corporel des rats subi une intoxication par l'EG en gramme

Lot (L)	Jours				
	J0	J1	J7	J14	J21
L1 (témoin négatif)	360.07 ± 91.42	360.66 ± 85.81	373.40 ± 90.19	372.73 ± 93.08	360.77 ± 79.56
L2 (témoin positif)	354.33 ± 86.43	359.34 ± 84.11	367.95 ± 86.94	372.09 ± 89.79	370.98 ± 86.31
L3 (Herniaria 50mg/kg)	340.33 ± 81.43	352.16 ± 83.83	355.01 ± 84.92	355.99 ± 88.49	358.68 ± 85.96
L4 (citron 50mg/kg)	342.87 ± 88.73	341.78 ± 88.95	350.96 ± 86.83	355.70 ± 86.11	355.13 ± 80.47

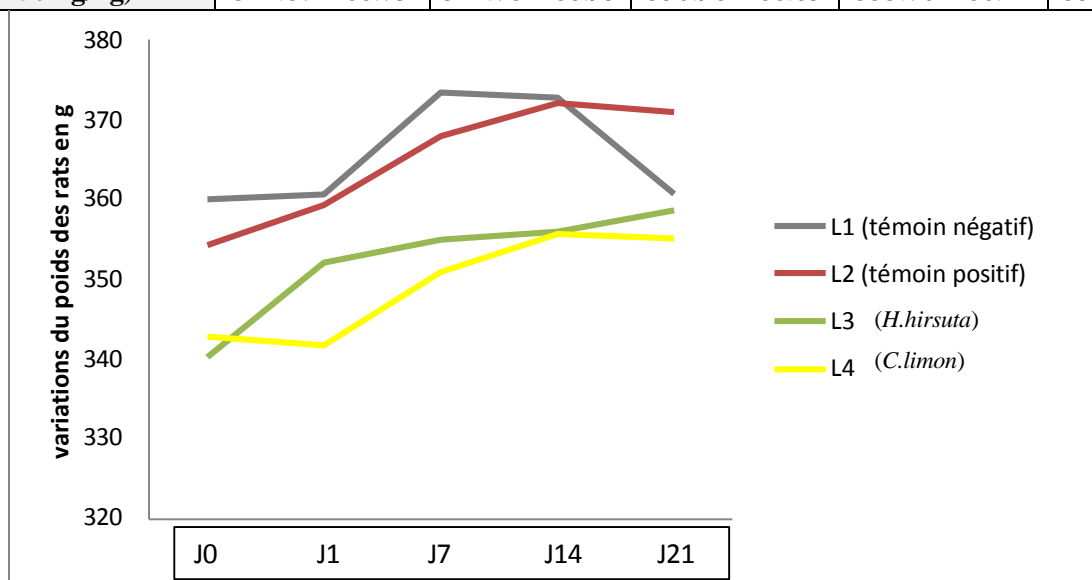


Figure 12 : Variations du poids corporel des rats intoxiqués par l'EG.

Pour le deuxième protocole, les rats (témoin négatif) ont présenté une importante augmentation du poids corporel, par rapport aux rats « témoin positif » et les rats traités par *Atriplex halimus* qui ont subi une augmentation légère de poids corporel.

Tableau 9 : Evaluation du poids corporel des rats subi une intoxication par l'OX en gramme

Lot (L)	Jours				
	J0	J1	J7	J14	J21
L1 (témoin négatif)	143.68 ± 44.05	169.24 ± 42.68	199.57 ± 36.10	209.68 ± 31.66	209.24 ± 27.36
L2 (témoin positif)	124.71 ± 20.73	151.01 ± 20.20	152.98 ± 15.66	151.12 ± 12.87	166.20 ± 11.97
L3 (Atriplex 100mg/kg)	120.69 ± 20.44	146.87 ± 18.21	148.84 ± 16.56	148.99 ± 16.33	161.23 ± 15.85

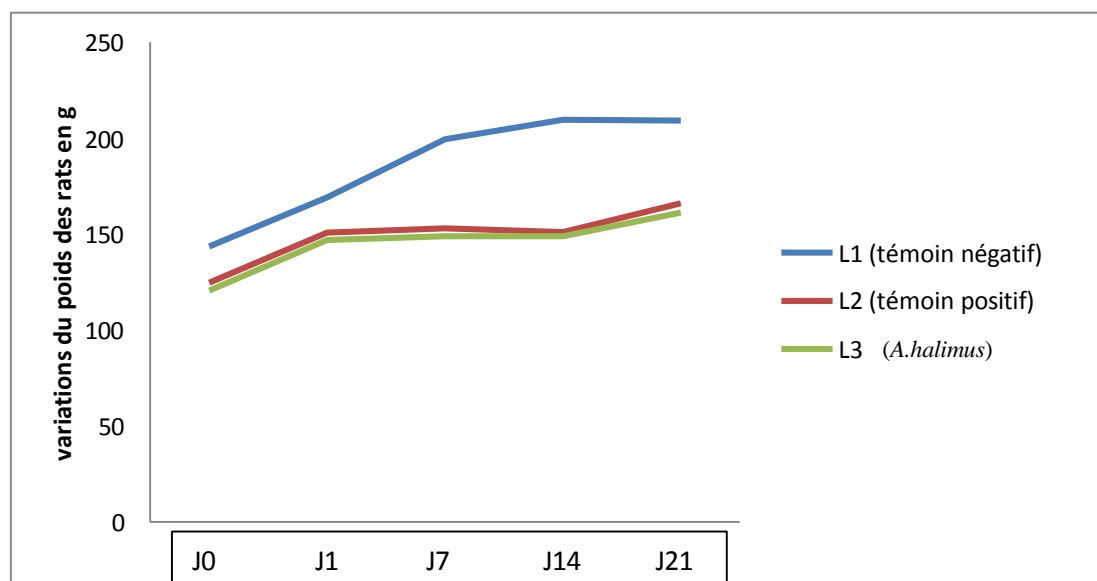


Figure 13 : Variations du poids corporel des rats intoxiqués par l'OX.

2. Evaluation de la quantité d'eau :

Pendant la durée de l'expérience, les quantités d'eau consommée par les rats étaient mentionnées puis les moyennes et les écart-type ont été calculés. Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 10 et la figure 14.

On observe que, les rats de lot1 présentent une augmentation de la consommation d'eau. Mais cette consommation a diminué durant la troisième semaine.

Pour les rats de lot2, ils présentent une augmentation de quantité d'eau consommés par rapport aux témoins négatif. Les rats de lot 3 et 4, montre des valeurs plus importantes de la consommation d'eau ce qui est dû aux extraits de plantes.

Dans ce protocole, notamment dès le début de l'expérience, on a pu noter une augmentation de la prise hydrique chez les groupes de rats traités par les plantes. Les deux plantes possèdent une activité diurétique qui reste visible malgré l'effet de l'EG, responsable d'une élévation de la diurèse par un effet osmotique conduisant à une polyurie (**Sadki et al., 2017**).

Tableau 10 : Quantités d'eau consommée par des rats intoxiqués par l'EG en millilitre

Lot (L)	Jours			
	J0	J7	J14	J21
L1 (témoin négatif)	0	323.5 ± 33.5	543.5 ± 153.5	447.5 ± 77.5
L2 (témoin positif)	0	417.5 ± 146.5	696.5 ± 333.5	709.5 ± 260.5
L3 (<i>H.hirsuta</i> 50mg/kg)	0	468 ± 13	757.5 ± 362.5	757.5 ± 297.5
L4 (<i>C.limon</i> 50mg/kg)	0	438 ± 120	809 ± 291	987.5 ± 347.5

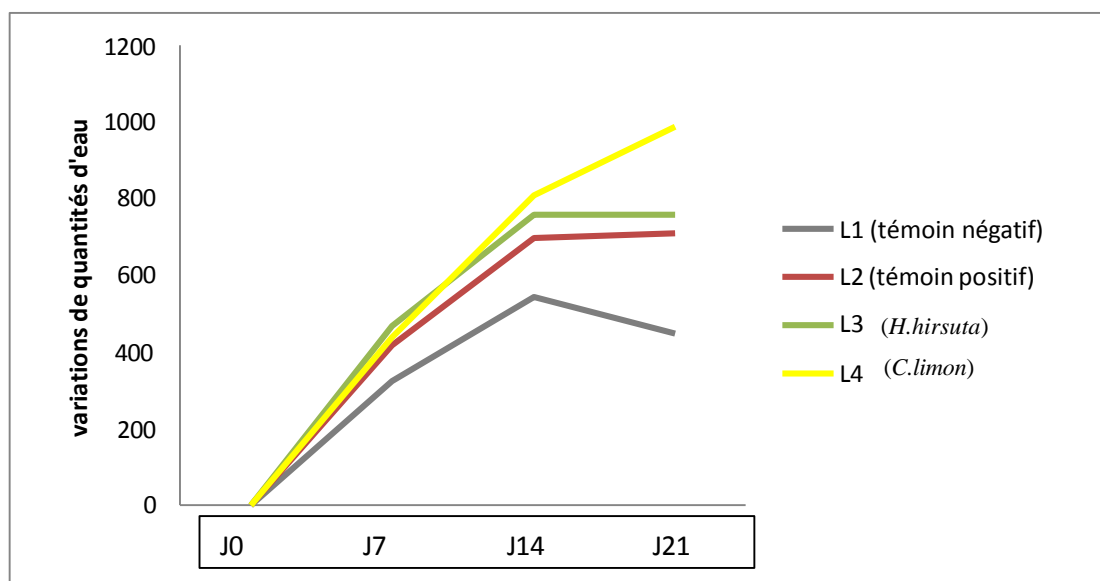


Figure 14 : Variations de quantités d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'EG.

Les résultats présentés dans le tableau 11 et la figure 15 montrent que les rats de lot lithiasique présentent la quantité d'eau la plus élevée (509 ml) suivis par ceux du lot traité (460 ml). D'autre part, les rats du lot témoin ont consommé la quantité d'eau la plus faible.

Tableau 11 : Quantités d'eau consommée par des rats intoxiqués par l'OX en millilitre

Lot (L)	Jours			
	J0	J7	J14	J21
L1 (témoin négatif)	0	262 ± 2	378.5 ± 31.5	387.5 ± 17.5
L2 (témoin positif)	0	312 ± 108	374.5 ± 47.38	509 ± 6
L3 (<i>A.halimulus</i> 100mg/kg)	0	259 ± 39	367 ± 48.00	460 ± 85

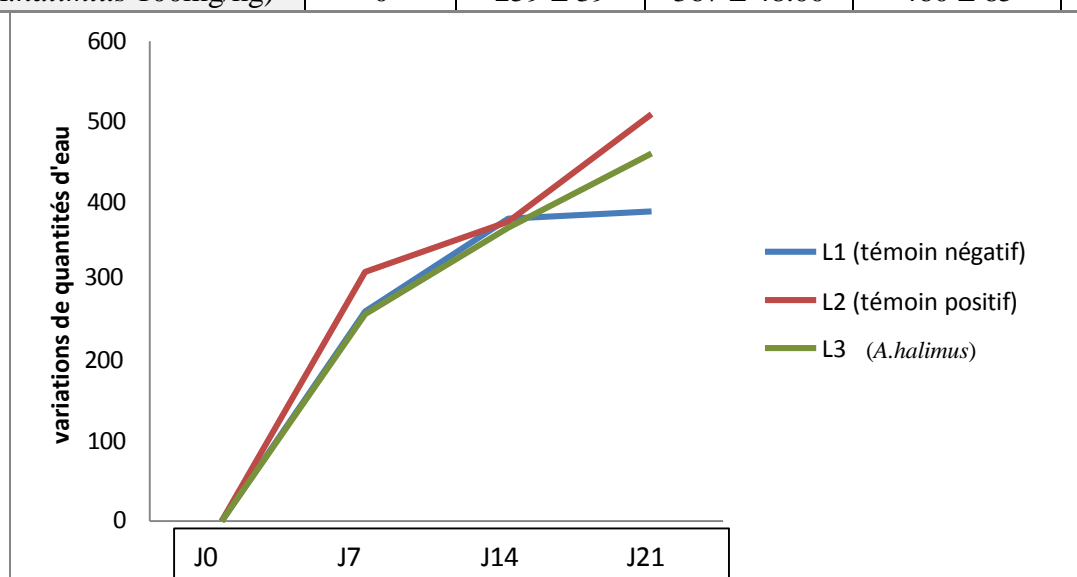


Figure 15 : Variations de quantités d'eau consommée par les rats intoxiqués par l'OX.

3. Evaluation du poids des organes (les reins) :

Les données sur les poids des reins de tous les groupes à la fin de la période expérimentale de 21 jours sont présentées dans les tableaux 12 et 13. Le poids moyen des reins du groupe lithiasique intoxiqué à l'éthylène glycol était largement augmenté par rapport au groupe témoin, ce qui était cohérent avec les études de (Chakit M et al., 2022). Les animaux traités avec *H.hirsuta* ont montré un poids relatif des reins plus élevé comparé aux animaux témoins et même ceux lithiasiques non traités. Pour le lot traité par *C.limon*, le poids moyen des reins était moins important par rapport au lot témoin positif mais reste largement plus élevé par rapport aux témoins négatif.

Tableau 12 : Poids des reins des rats intoxiqués par l'EG.

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>H.hirsuta</i>)	L4 (<i>C.limon</i>)
Poids des reins (mg)	1542,83 ± 468,37	3556 ± 1963,67	3799,83 ± 2681,5	3172 ± 1715,97

Pour le deuxième protocole, le lot 3 traité par l'extrait d'*Atriplex halimus* a montré le poids moyen le plus important par rapport au lot1 et 2.

Tableau 13 : Poids des reins des rats intoxiqués par l'OX.

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>A.halimus</i>)
Poids des reins (mg)	1075,67 ± 351,58	1617,17 ± 547,55	1791 ± 388,81

4. Evaluation des paramètres biochimiques :

Les résultats d'influence d'intoxication par l'éthylène glycol et l'oxalate de sodium, et les traitements par les extraits des plantes médicinales (*Herniaria hirsuta*, *Atriplex halimus*, *citron*) sur certains paramètres biochimiques (calcium, créatinine et l'urée) des rats sont montrés ci-dessous :

4.1. Evaluation de la calcémie

Le dosage de calcium est classé parmi les bilans de première intention pour détecter la lithiase. Le tableau et la figure ci-dessous présentent la variation de la calcémie chez les rats intoxiqués par l'EG.

Tableau 14 : Variation du taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'EG.

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>H.hirsuta</i>)	L4 (<i>C.limon</i>)
Calcium (mg/l)	111.10 ± 7.92	117.35 ± 16.74	115.93 ± 10.80	114.62 ± 17.55

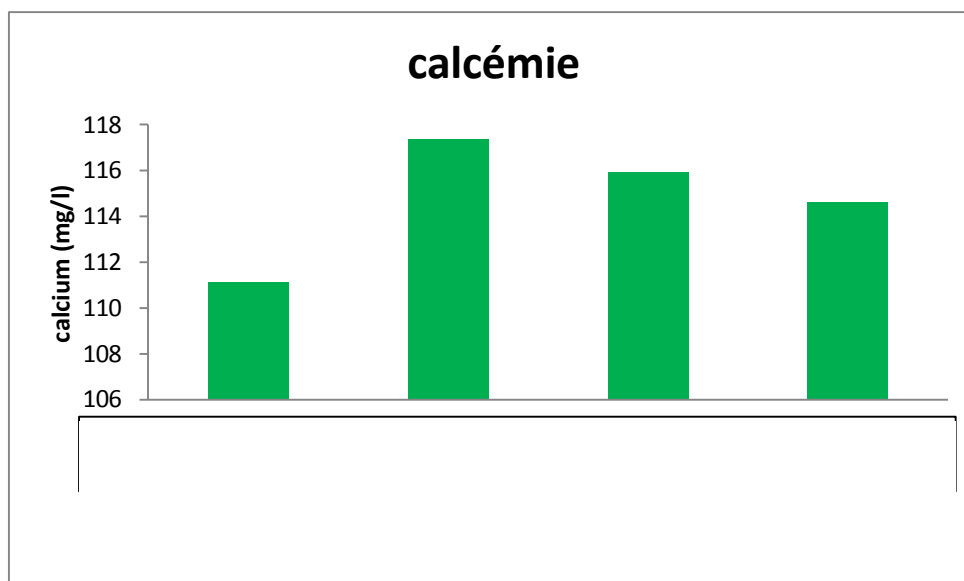


Figure 16 : Variation du taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'EG

La lecture des résultats du tableau 14 et de la figure 16 montrent qu'il y'a une augmentation du taux plasmatique de calcium dans les rats de lot 2 (témoin positif) par rapport au lot1 (témoin négatif). Par contre, nous avons noté une légère diminution chez les rats de lot3 (qui sont traité par l'extrait d'*Herniaria hirsuta*) et de lot 4 (qui sont traité par l'extrait de citron).

Le tableau et la figure ci-dessous présentent la variation de la calcémie chez les rats intoxiqués par l'OX.

Tableau 15 : taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'OX.

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>A.halimus</i>)
Calcium (mg/l)	108.65 ± 6.34	113.15 ± 13.29	109.60 ± 7.80

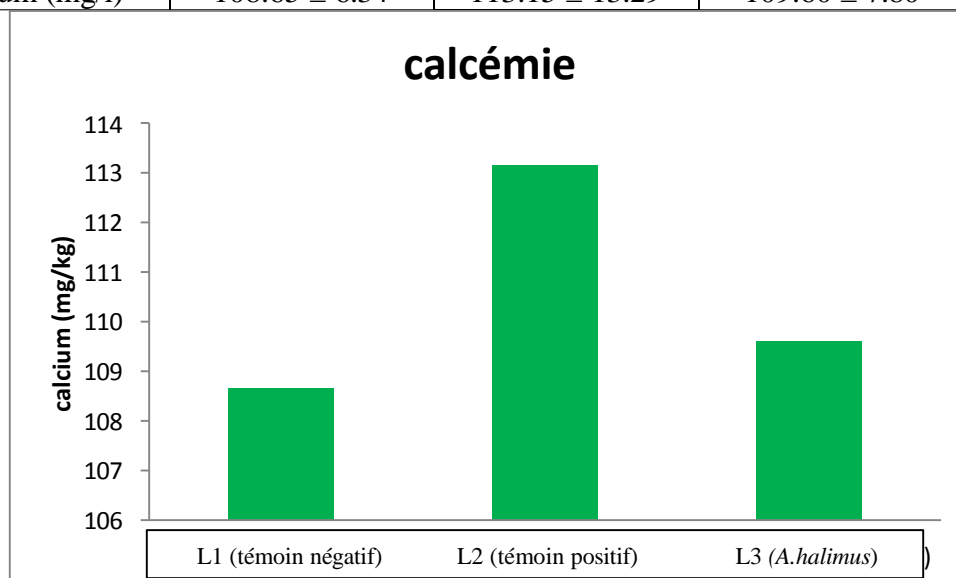


Figure 17 : Taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'OX.

Les résultats illustrés dans la figure 23 montre un taux plasmatique normal de calcium (108.65mg/l) chez les rats de lot1 (témoin négatif), mais après l'administration d'oxalate de sodium par IP chez les rats de lot2 on observe une augmentation notable du taux de calcium (113.15mg/l). Cependant, l'administration répétée d'extrait d'*Atriplex halimus* à une dose de 100 mg/kg de poids corporel pendant 21 jours a efficacement évité ces changements par rapport au groupe témoin traité au NaOx.

4.2. Evaluation de bilan rénal :

a. Evaluation de la créatinine :

La créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme. Elle est le résultat de la dégradation de la créatine, éliminée en majeure partie par les reins. Le taux de créatinine dans l'organisme dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire. Il représente un bon indicateur de la fonction rénale (HAS, 2011).

Le tableau 16 et la figure 18 présentent la variation de la créatinine chez les rats intoxiqués par l'EG.

Tableau 16 : Taux de créatinine chez les rats intoxiqués par l'EG.

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>H.hirsuta</i>)	L4 (<i>C.limon</i>)
Créatinine (mg/l)	6.13 ± 1.50	21.65 ± 12.64	17.90 ± 13,23	23.32 ± 19.00

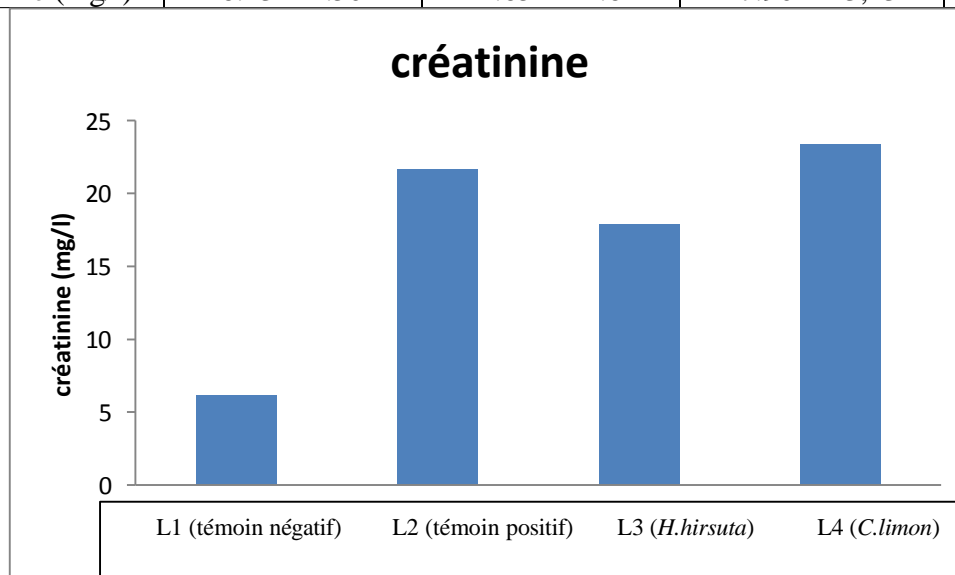


Figure 18 : Variations de taux de créatinine chez les rats intoxiqué par l'EG.

Nos résultats montrent, d'un part que les rats de lot 2 témoin positif présente un taux de créatinine très élevé (avec la valeur de 21.65 mg/l) par rapport à la valeur normale enregistrée chez les témoin négatif (valeur égale à 6.13mg/l).

D'autre part, les résultats du lot3 traité par *Herniaria hirsuta* montre une diminution de taux de créatinine par rapport aux rats lithiasiques avec une valeur égale à 17.90 mg/l mais cette dernière reste très grande par rapport aux valeurs normales qui ne doivent pas dépasser 6 mg/l (He et al., 2017). Les rats du lot 4 traité par le citron montre une augmentation dans le taux de créatinine avec une valeur de 23.32mg/l. En comparant entre ces résultats, on peut déduire que l'extrait d'*Herniaria hirsuta* est plus efficace

Selon (Grases et al., 1995), le taux de créatinine chez les rats non traité est plus élevé en comparaison avec les rats traité, ces résultats confirment l'effet de l'extrait de la plante d'*Herniaria hirsuta* sur les lithiases urinaires.

Le tableau 17 et la figure 19 présentent la variation de la créatinine chez les rats intoxiqués par l'OX. Ces résultats montrent que les rats de lot 2 (témoin positif) présente un taux de créatinine élevé (11.61mg/l) par rapport au lot 1 témoin négatif (4.57 mg/l), ce qui signifie qu'un dysfonctionnement des reins a résulté de l'injection d'oxalate de sodium. Ce dysfonctionnement reste moins important par rapport) celui causé par l'intoxication à l'éthylène glycol.

Chez les rats de lot 3, après l'administration d'extrait d'*Atriplex halimus* on observe une diminution notable dans le taux de la créatinine jusqu'à 9.52mg/l.

Tableau 17 : Taux de calcium chez les rats intoxiqués par l'OX

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>A.halimus</i>)
Créatinine (mg/l)	4.57 ± 0.76	11.61 ± 5.13	9.52 ± 2.31

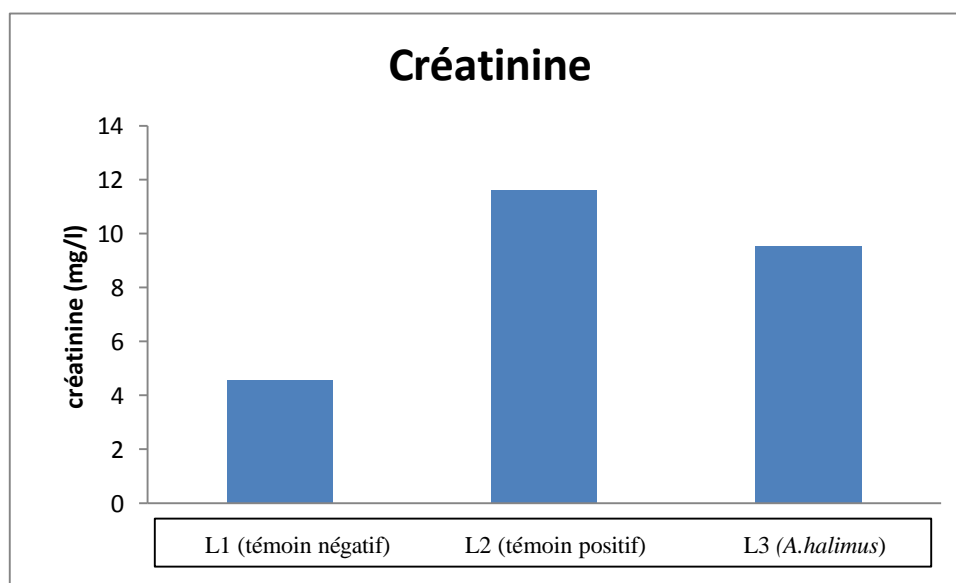


Figure 19 : Variation de la créatinine chez les rats intoxiqués par l'OX

b- Evaluation de l'urée

L'urée est une molécule azotée qui provient de la dégradation des protéines par le foie. Elle constitue l'essentiel de l'élimination des déchets azotés dans les urines. Elle est fabriquée à partir de l'azote des protéines associée à des molécules produites par le foie (Lehninger et al., 1994). Mesurer les taux sanguins et urinaires d'urée permet d'identifier un éventuel dysfonctionnement des reins.

Le tableau et la figure ci-dessous présentent la variation de l'urée chez les rats intoxiqués par l'EG.

Tableau 18 : taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'EG

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>H.hirsuta</i>)	L4 (<i>C.limon</i>)
Urée (g/l)	0.41 ± 0.07	1.30 ± 0.58	1,00 ± 0.67	1.39 ± 1,02

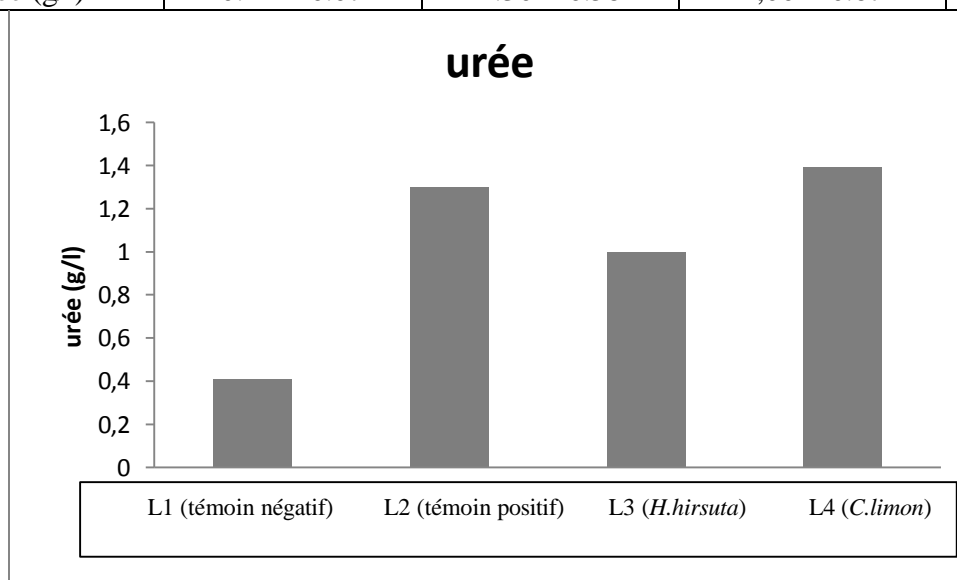


Figure 20 : Variations de taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'EG

Nos résultats montrent que les rats appartenant au groupe témoin positif présentaient la concentration la plus élevée en urée avec une valeur égale à 1.30g/l, par contre le témoin négatif présentait une valeur de 0.41 g/l. Selon He et al.,(2017), les valeurs normales de l'urée chez les rats Wistar doivent être comprise entre 0,4 et 1,13 g/l.

Par ailleurs, nos résultats montrent que le taux d'urée a diminué chez les rats traités par l'extrait de la plante *Herniaria hirsuta* par rapport aux rats lithiasiques avec une valeur de 1 g/l, par contre il a augmenté chez les rats traités par le citron (1.39g/l).

Le tableau 19 et la figure 21 présentent la variation de l'urée chez les rats intoxiqués par l'OX.

Tableau 19 : taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'OX

Lot (L)	L1 (témoin négatif)	L2 (témoin positif)	L3 (<i>A.halimus</i>)
Urée (g/l)	0.38 ± 0.09	0.91 ± 0.46	0.64 ± 0.13

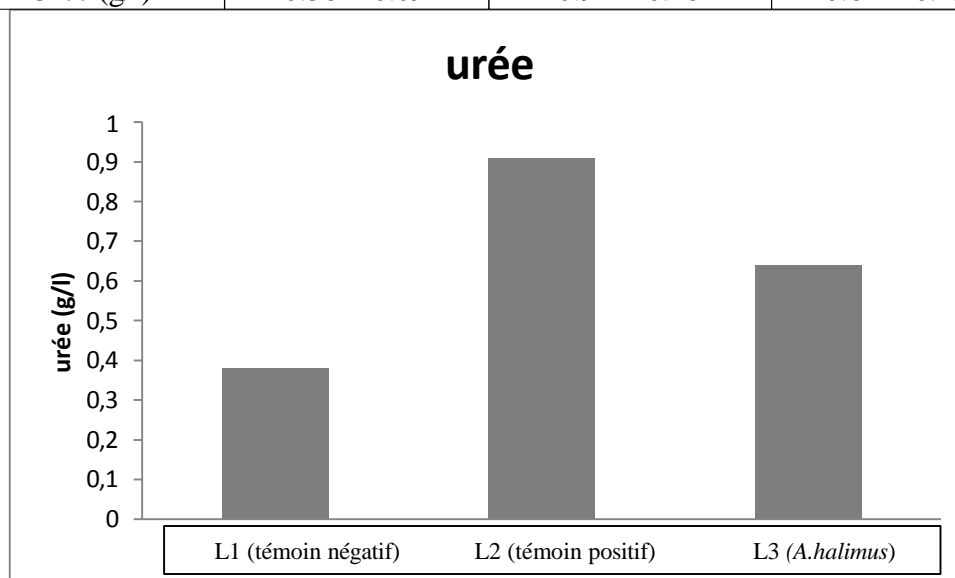


Figure 21 : Variation de taux d'urée chez les rats intoxiqués par l'OX.

Ces résultats montrent que les rats du lot lithiasique (témoin positif) présentent un taux d'urée élevé (0.91g/l) par rapport au lot1 témoin négatif (0.38g/l).

Chez les rats de lot 3, après l'administration quotidienne de l'extrait d'*Atriplex halimus* on observe une diminution importante dans le taux d'urée jusqu'à 0.64g/l.

5. Résultats des coupes histologiques :

Pour le premier protocole (intoxication à l'EG), les résultats des coupes histologiques réalisées sur des reins normaux montrent un parenchyme rénal reconnu à sa capsule fibreuse, sa corticale comportant des glomérules rénaux entourés par un espace (Espace de Bowmann) et des formations tubulaires revêtue par un épithélium cubique simple formant les tubules rénaux proximaux et distaux (voir figure 22). Ces résultats concordent avec les travaux de **Najahi et al., 2024**.

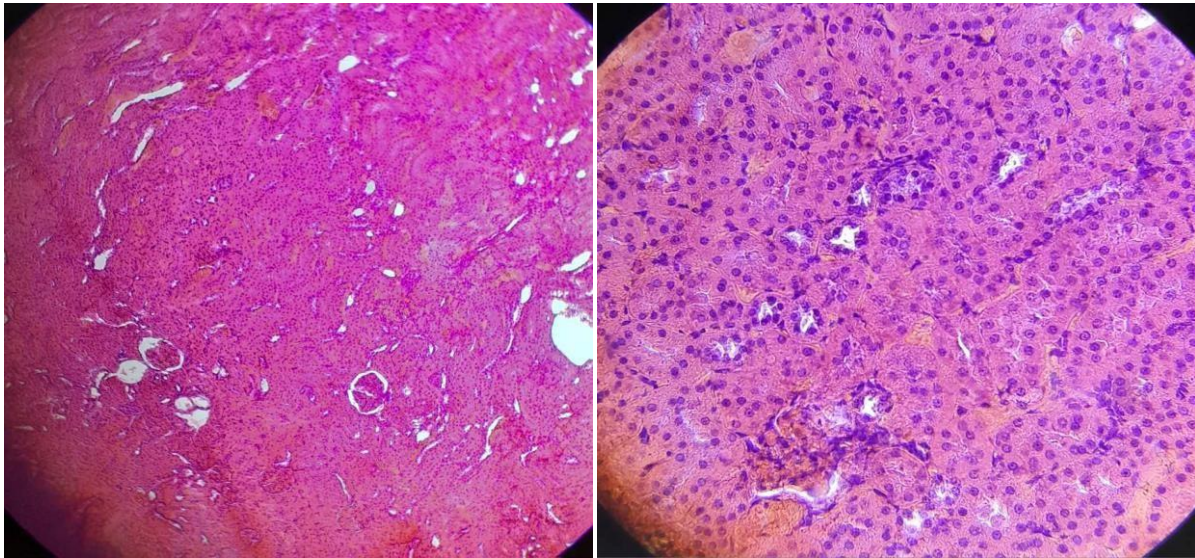


Figure 22: Coupes histologiques des reins de rat (témoin négatif).

Les figures 23 représentent les coupes histologiques des rats rendus expérimentalement lithiasiques par administration per os de l'éthylène glycol. Ces coupes montrent des glomérules normaux mais avec un espace de Bowmann élargi. Les tubules rénaux proximaux et distaux sont bien définis et nettement élargies avec des dépôts abondant de gros cristaux. Ces changements histologiques indiquent que l'administration d'éthylène glycol a causé des modifications structurelles et des dépôts anormaux dans les reins, ce qui correspond à des dommages rénaux. Ces résultats confirment ceux obtenues dans d'autres travaux où l'observation histopathologique a clairement révélé que les rats atteints de lithiase urinaire présentaient un dépôt sévère de cristaux avec une inflammation marquée périglomérulaire et tubulaire. Cette inflammation était accompagnée de dilatation, entraînant des lésions sévères de l'épithélium (Sadki et Atmani, 2017 ; Najahi et al., 2024).

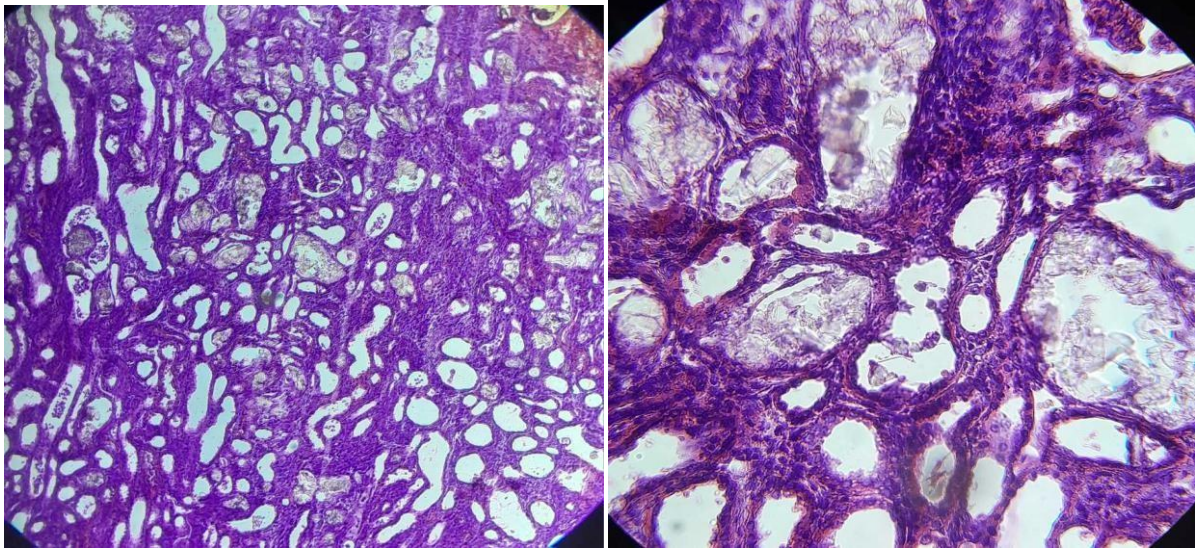


Figure 23 : Coupes histologiques des reins de rat lithiasique (témoin positif)

Les figures ci-dessous représentent les coupes histologiques des rats traités par la plante *Herniaria hirsuta*. Ces coupes montrent des tubules proximaux et distaux dilatés, recouverts par un épithélium cubique normal.

Les glomérules sont normaux avec élargissement de l'espace de Bowman. On note la présence de dépôts de cristaux dans la lumière des tubules distaux et proximaux avec la présence probable d'une fibrose. La membrane des tubules est plus ou moins épaisse. On observe également la présence de quelques cellules inflammatoires . Ces résultats montrent que cette plante n'a pas eu d'effet protecteur notable sur le tissu rénal.

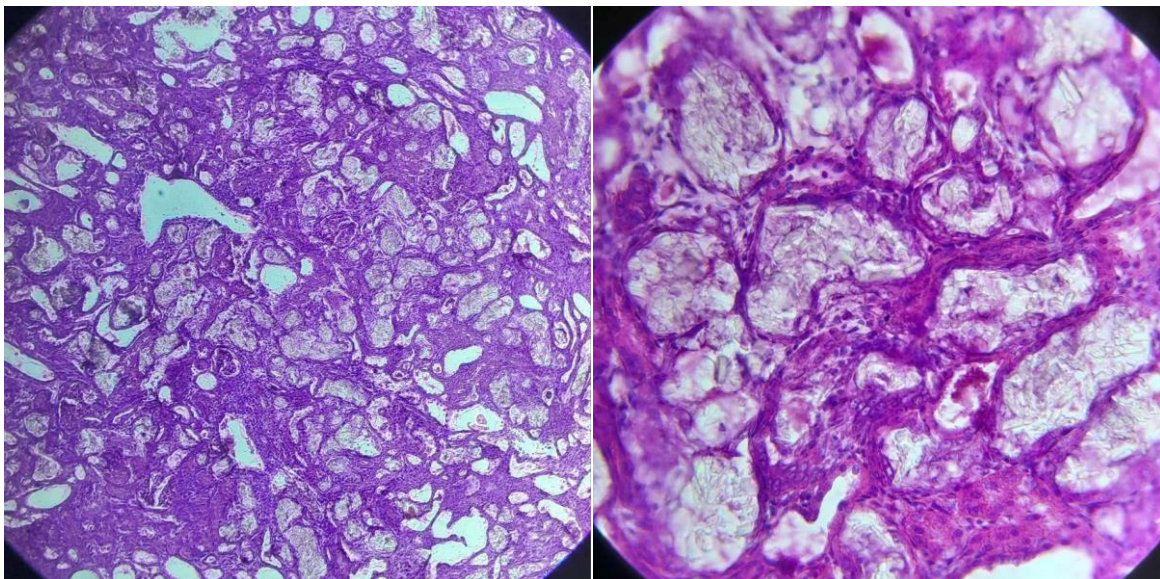


Figure 24 : Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par *Herniaria hirsuta*).

Les résultats des coupes histologiques de rats lithiasiques traités par la plante *Citrus limon* montrent une dilatation majeure des tubules proximaux et distaux. Les glomérules sont plus ou moins normaux avec un léger élargissement de l'espace de Bowman (épaississement de la membrane tubulaire ce qui évoque une fibrose probable). On observe également la présence de quelques cellules inflammatoires de type lymphocytaire. D'après ces résultats, l'administration de l'extrait du citron n'a pas pu diminuer les dommages provoqués par l'intoxication à l'éthylène glycol (voir figure 25).

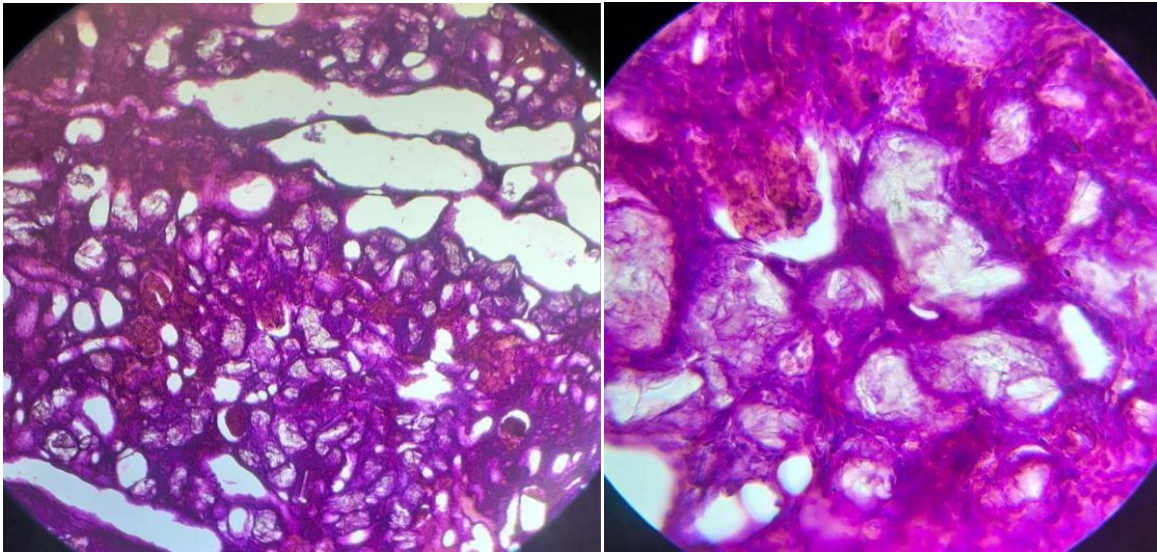


Figure 25 : Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par *Citrus limon*)

Pour le deuxième protocole (injection d'oxalate de sodium). Les résultats des coupes histologiques des reins normaux (deuxième protocole) montrent un parenchyme rénal reconnu à sa capsule fibreuse, sa corticale comportant des glomérules rénaux entourés par un espace (Espace de Bowmann) et des formations tubulaires revêtue par un épithélium cubique simple formant les tubules rénaux proximaux et distaux (voir figure 26).

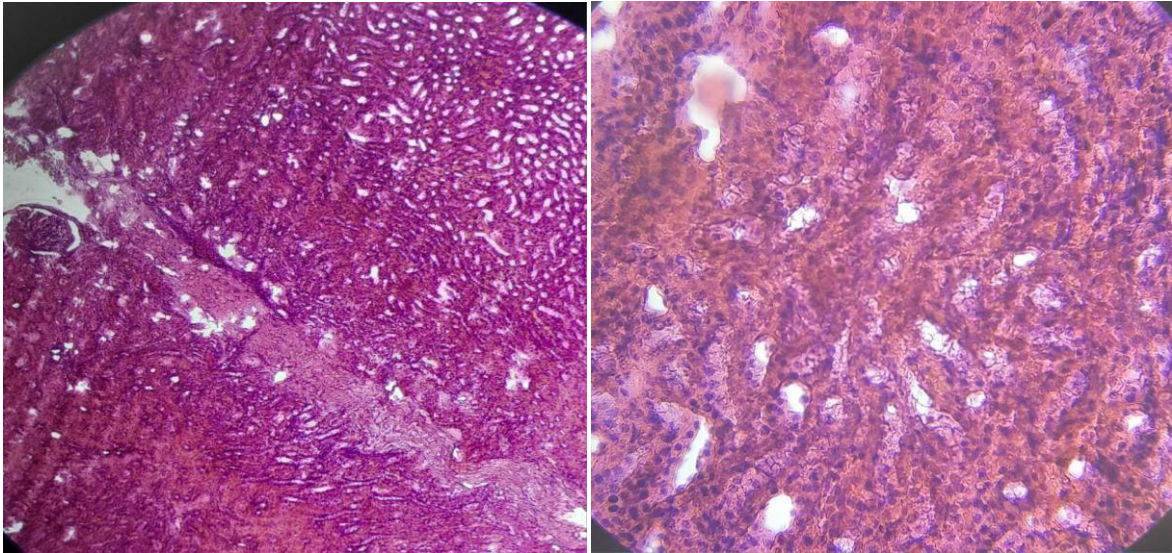


Figure 26: Coupes histologiques des reins de rat (témoin négatif)

Les photos des coupes histologiques des reins des rats rendus lithiasique par injection intrapéritonéale d'oxalate de sodium sont représentés dans les figures 27. On observe un élargissement des tubules proximaux et distaux mais moins marqué par rapport à celui observé dans glomérules des rats du premier protocole. On observe également la présence des dépôts de cristaux dans la lumière des tubules des glomérules rénaux. Des résultats similaires ont été révélés par **Pandhare et al., (2021)**. D'après eux, l'induction de la lithiase urinaire par traitement au NaOx a causé des changements histologiques marqués tels que la dilatation tubulaire, l'atrophie tubulaire, les dépôts de cristaux d'oxalate de calcium et l'infiltration de cellules mononucléaires interstitielles dans les reins.

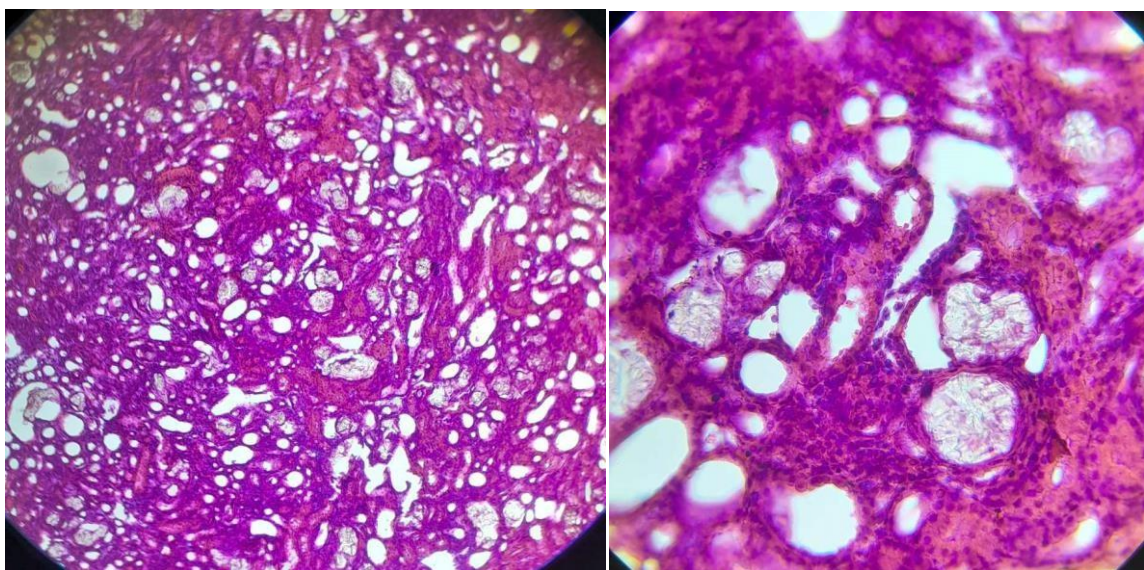


Figure 27 : Coupes histologiques des reins de rat lithiasique (témoin positif)

D'après les figures 28, qui représentent les coupes histologiques des reins de rats traités par l'extrait de la plante *Atriplex halimus*, on peut observer une légère dilatation des glomérules avec un petit élargissement des espaces de Bowman. Les tubules proximaux et distaux sont bien définis et bien délimités recouverts par un épithélium cubique simple et normal. On observe également la présence moins importante des dépôts de cristaux dans la lumière des tubules des glomérules rénaux. On note la présence de quelques cellules inflammatoires de type lymphocytaire et une légère congestion vasculaire. Ces résultats montrent bien le rôle protecteur de cette plante sur le tissu rénal. L'administration répétée de l'extrait d'*Atriplex halimus* à une dose de 100 mg/kg de poids corporel pendant 21 jours a considérablement réduit la quantité de dépôts d'oxalate de calcium et d'autres anomalies dans les tubules rénaux.

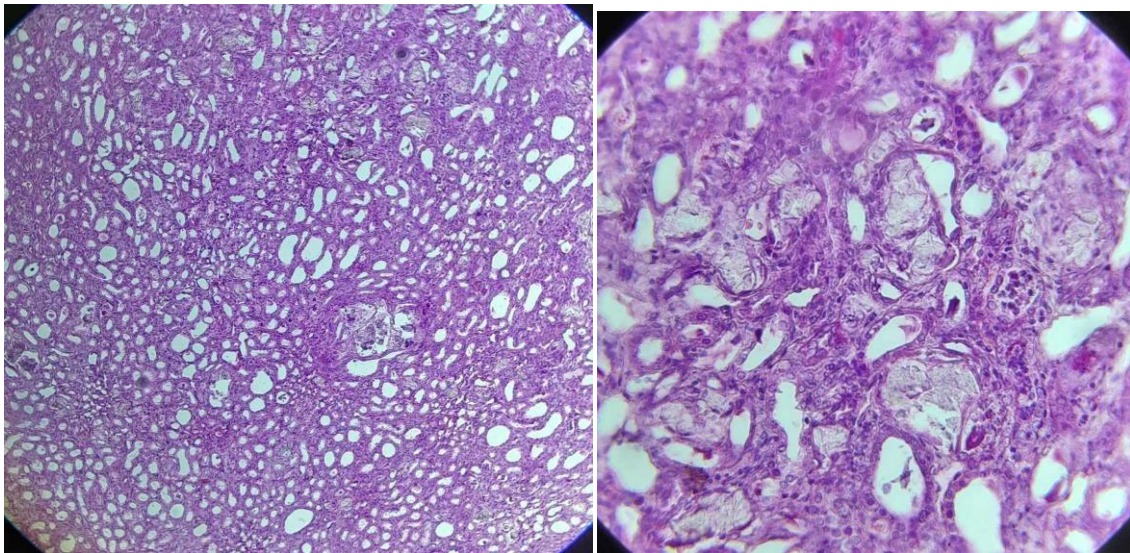


Figure 28: Coupes histologiques des reins de rat (lithiasique traité par *Atriplex halimus*)

Conclusion générale

Afin de combattre les divers maladies, l'humanité utilise des différents types de médicaments, mais ces derniers peuvent causer certaines complications graves. C'est pour cela qu'elle a recouru à la médecine traditionnelle par l'utilisation des substances naturelles qui représentent le premier réservoir de nouveaux médicaments.

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques.

Le but de notre travail est de tester l'efficacité des extraits de 3 plantes (*Herniaria hirsuta*, *Atriplex halimus*, *Citrus limon*) *in vivo* sur la lithiase urinaire.

L'effet anti-urolithiasique de l'extrait aqueux des feuilles *Atriplex halimus* sur le développement des calculs urinaires (urolithiase) induits par l'oxalate de sodium chez les rats a été démontré dans cette recherche. En conséquence, il peut aider à diminuer le dépôt de cristaux d'oxalate de calcium dans le rein en prévenant les dommages peroxydatifs induits par l'hyperoxalurie sur la surface de la membrane tubulaire rénale, ce qui peut entraîner l'attachement des cristaux d'oxalate de calcium et la formation de calculs rénaux (**Pandhare et al., 2021**).

Le mécanisme derrière cet effet peut être dû aux propriétés antioxydantes et néphroprotectrices. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le mécanisme précis de ce comportement.

Les extraits de *Herniaria hirsuta* et le *Citrus limon* tels qu'ils sont préconisés en usage traditionnel n'ont pas montrés d'effet sur protecteur contre l'induction de la lithiase urinaire.

Références bibliographiques

- Abu-Irmaileh, B.E., Afifi U.F.** (2003). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs .Journal of Ethnopharmacology, 89: 193–197.
- Afifi, F. U., Al-Khalidi, B., & Khalil, E.** (2005). Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration. Journal of ethnopharmacology. 100(3), 314-318.
- Al-Bakri, A.G., Afifi, F.U.** (2007). Evaluation of antimicrobial activity of selected plant extracts by rapid XTT colorimetry and bacterial enumeration. Journal of Microbiological Methods, 68: 19–25.
- Ameenah, G.F.** (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Molecular Aspects of Medicine; 27, 1–93
- Atmani F, Farell G, Lieske JC.** Extract from *Herniaria hirsuta* coats calcium oxalate monohydrate crystals and blocks their adhesion to renal epithelial cells. J Urol. 2004;172(4 Pt 1):1510-4.
- Battu C.** l'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une lithiase urinaire. Actualités pharmaceutiques 2016. 55(561) :53-56.
- Beghalia, M., Ghalem, S., Allalia, H., Belouatek, A., & Marouf, A.** (2009). Effects of *Atriplex halimus* and *Ajuga reptans* L. Schreb on Calcium Oxalate Urolithiasis Risk in vitro. *Asian Journal of Chemistry*, 21(2), 1119.
- Belarbi, Z., Gamby, J., Makhloufi, L., Sotta, B., & Tribollet, B.** (2014). Inhibition of calcium carbonate precipitation by aqueous extract of *Paronychia argentea*. Journal of crystal growth, 386, 208-214.
- Belhadji A., Kacem B., Kaid-Omar Z., Daudon M., Addou A.:** Etude des relations entre infection urinaire et lithiase rénale dans l'Ouest algérien. L'eurobiologiste, 2004; Tome XXXV, N°269, 5.
- Beloued, A.** (1998) étymologie des noms de plantes du bassin méditerranéen. office des publications universitaires : 64 - 63.
- Beloued, A.** (2001) Plantes médicinales d'Algérie. Office des publications universitaires :190- 191.
- Beloued, A.,** (1998). Plantes médicinales d'Algérie. OPU, Alger, pp. 74–84.
- Benhammou N ,F .Atik Bekkara T., Kadifkova Panovska ., (2009)"** Activité antioxydante des extraits méthanoliques et de certains composés bioactifs d'*Atriplex halimus*. Comptes Rendus Chimie , Vol 12 no (12), 1259-1266

Berri R. Contribution a la détermination de la biomasse consumable d'une halophyte : Atriplex, 2009. Mémoire de fin d'étude du diplôme d'ingénieur d'état, université de Ouargla. Faculté de S.N.V. pp 41.

BLANCKE R, (2001). Guide des fruits et légumes tropicaux. Ed : Eugen Ulmer, Paris. 288 p.

Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., Lecouvey, M. (2010). Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 129: 38–45

Bousbia N., (2011). Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. Université d'Avignon ; Institut national agronomique (El Harrach, Algérie). p. 128.

Carmona MD, Llorach R, Obon C, Rivera D. (2005). “Zahraa”, a Unani multicomponent herbal tea widely consumed in Syria: Components of drug mixtures and alleged medicinal properties. *J Ethnopharmacol*, 102, 344–350.

Carrió, E., Vallès, J. (2012). Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). *Journal of Ethnopharmacology*, 141:1021–1040.

Choukr r. A., a. Hamdy et f. Z. Lahmer. 2003. Germination d'Atriplex halimus dans des milieux salins. Field calibration of water uptake function 1 - 7.

Conort P et Tostivint I. Conduite à tenir lors de la découverte d'un calcul urinaire. *La Revue du Praticien* Vol 61, 75743 Paris Cedex 15, 2011.pp 379.

Crescenti A, Puiggròs F, Colomé A., (2015). Antiuro lithiasic effect of a plant mixture of *Herniaria glabra*, *Agropyron repens*, *Equisetum arvense* and *Sambucus nigra* (Herbensurina®) in the prevention of experimentally induced nephrolithiasis in rats. *Arch Esp Urol* .

Cynthia J, Denu-Ciocca, Romulo E, Colindres. Calculs urinaires (néphrolithiase), Elsevier Masson S.A.S, 1059-1065, 2011.

Dalibon P, la lithiase urinaire, une affection sous surveillance. *Actualités pharmaceutiques*, 54(542) : 23-29, 2015.

Daudon, M. (2015). Cristallurie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(3), 174-190.

Daudon M et Knebelmann B. Lithiase oxalocalcique, *La Revue du Praticien* Vol 61, 75743 Paris Cedex 15, 2011.pp 385-388.

Daudon M et Traxer O et Lechevallier E et Saussined C. La lithogénèse. *Prog Urol* 2008 ; 18 :815-27.

Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase Urinaire. 2ème ed. Lavoisier. Paris: Médecine Sciences; 2012, 672 p.

Daudon M. Les lithiases urinaires secondaires à des maladies héréditaires. *Biologie & Santé* vol. 1, n° 2. 2001. pp 141-156.

Débuigine G., et Couplan F., (2008). *Petit Larousse des plantes qui guérissent.* (Larousse, Paris.) : p. 895.

Denu-Ciocca, C. J., & Colindres, R. E. (2011). Calculs urinaires (néphrolithiase). *Médecine Interne de Netter*, 1059–1065.

Divakar K, Pawar AT, Chandrasekhar SB, Dighe SB, Divakar G. Protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Rubia cordifolia* roots against ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(4):1013-8. 10.

Djelloul Z., Djelloul A., Bedjaoui A, Kaid-Omar Z., Attar A., Daudon M., Addou A. : Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien : Etude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients. *Progrès en Urologie*, 2006, 16, 328-335.

Dutuit P. Le polymorphisme chez *Atriplex Halimus*. Une étude de la diversité biologique de l'*Atriplex Halimus* pour le repérage in vitro et in vivo d'individus résistants a des conditions extrêmes du milieu et constitution de clones rapport final (1994, 1998). Projet STD 3 numéro 53, CT 940264, université de paris sud XI cedex, France 1998.

Elqaj, M., Ahami, A., &Belghyti, D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. *Journée scientifique" ressources naturelles et antibiotiques"*. Maroc. *Ethnopharmacol.* 108: 31–37.

Faucon M., (2015). *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : Fondements & aide à la prescription* (Édition sang de la terre, Paris) : p. 39-455.

Ferreira, A., Proenc, C., Serralheiro, M.L.M., Araújo, M.E.M. (2006).The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *Journal of Ethnopharmacology*, 108 : 31–37

Franclet A. et Houérou H.N. Les *Atriplex* en tunisie et en afrique du nord (FAO). *Journal of Food and Agriculture Organization of the United Nations.*1971, pp.189- 249,271.

Ghourri M, Zidane L, Douira A. Catalogue des plantes médicinales utilisées dans le traitement de la lithiase rénale dans la province de Tan-Tan (Maroc saharien), *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 7(4) : 1688-1700, 2013.

Goetz, P. "Citrus limon (L.) Burm. f.(Rutacées) citronnier." *Phytothérapie* 12.2 (2014): 116-121.

Gollouin F., Tonelli N., (2013). De fruits et de graines comestibles du monde entier. Edition Brigitte Peyrot Poos, Paris, La voisier SAS.PP. 186-195.

Gonçalves, S., Gomes, D., Costa, P., Romano, A. (2013).The phenolic content and antioxidant activity of infusions from Mediterranean medicinal plants.Industrial Crops and Products, 43: 465– 471.

Gonzalez-molina, E.;Dominguez-perles, R.; Moreno, D.a. et Garcia-viguera. (2010). natural bioactive compounds of citrus limonfor food and health. journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 51: 327-345.

Grases F, Ramis M, Costa-Bauza A, March JG; (1995). effect of Herniaria hirusta and Agropyron repans on calcium oxalat urolithiasis risk in rats.

Hamdan, Afifi, F.U. (2004). Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine.Journal of Ethnopharmacology, 93 : 117–121.

Hans W. 1000 Plantes aromatiques et médicinales, éditions mise a jour, chine, 2007, pp 336.

Harrache D, Mesri Z, Addou A, Semmoud A, Daudon M, Lacour B ; Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie IRTF ; Eurobiol, 1997,TXXXI, N°228 :11-16.

[Http://www.uicnmed.Org/nabp/web/documents/cosmétologieaunaturelalgeria.pdf](http://www.uicnmed.Org/nabp/web/documents/cosmétologieaunaturelalgeria.pdf).

He, Q., Su, G., Liu, K., Zhang, F., Jiang, Y., Gao, J., ... & Xie, H. (2017). Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. PloS one, 12(12), e0189837.

Haute Autorité de Santé (HAS). Note de cadrage. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. HAS, 2011.

Jacqueline Rossant-Lumbroso, Lyonel Rossant. La lithiase urinaire (calculs urinaires) :causes, symptômes, traitement, 2023.
(https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_521_lithiase_urinaire.htm)

Janatis.S.f.; Be h eshtih.R.; Feizy .J, Fahimn.k. 2012. chemical composition of lemon (Citrus lemon) and peelits considered as animal food. Journal of food gida, 5: 267-271

Jungers P, Marie-France Gagnadoux D, Daudon M. lithiase cystinique : physiopathologie et traitement médical. Progrès en urologie 2001, 11 : 122-126.

Kaboré FA, Kambou T, Zango B, Ouattara A, Simporé M, Lougué Sorgho C, et al. Épidémiologie d'une cohorte de 450 lithiases urinaires au CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso) 2013 Oct 1;23(12):971–6.

Kaid-Omar Z., Belouatek A., Driouch A., Taleb-Bendiab H., Lacour B., Addou A., Daudon M.: Effets de la cure de diurèse sur l'expulsabilité spontanée des calculs urinaires, le pH urinaire et la cristallurie des patients lithiasiques. Progrès en Urologie., 2001 ; 11 : 450-457.

Kaid-Omar Z., Daudon M., Attar M., Semmoud A., Lacour B., Addou A.: Corrélations entre cristalluries et composition des calculs. Progrès en Urologie 1999, 9, 633-641.

Kant R, Singh TG, Singh S. Mechanistic Approach to Herbal Formulations Used for Urolithiasis Treatment. Obesity Med. 2020;19

Kasraoui M.F., (2006). Le citronnier.

Kehal, F, «Utilisation de l'huile essentielle de Citrus limon comme agent conservateur et aromatique dans la crème fraîche». Thèse de magister en sciences alimentaires, Constantine, UNIVERSITE CONSTANTINE 1, Algerie, 2013, 124p

KHEN Ouissam, 2019: Situation de l'agrumiculture en Algérie

Kinet J, Benrebiha F, Bouzid S, Laihacer S, Dutuit P. Les réseaux Atriplex. Atelier biotechnologies et Ecologie pour une sécurité alimentaire accrue en régions arides et semi-arides. Cahier agriculture, volume 7, numéro 6, pages 505-9, 1998.

Kulaksizoğlu S, Sofikerim M, Cevik C. In vitro effect of lemon and orange juices on calcium oxalate crystallization. Int Urol Nephrol. 2008;40(3):589-94. doi: 10.1007/s11255-007-9256-0. Epub 2007 Aug 25. PMID: 17721827.

Lamarck, J.B., De Candolle, A.P. 1805. Flore Française: ou descriptions succinctes de toutes les plantes qui croissent naturellement en France, disposées selon une nouvelle methode d'analyse et precedées par un exposé des principes élémentaires de la botanique : Dersay 3 /3 : 404-405.

Landolt E., (2010). Flora indicativa. Ökologische Zeigerwerte und biologische Kennzeichen zur Flora der Schweiz und der Alpen. Editions des Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève, Haupt Verlag Bern-Stuttgart-Wien, p 376.

Le Floch E., (1983). Contribution à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne. Programme flore et végétation tunisienne. Tunis : 90.

Le Houérou HN, Franclet. Les Atriplex en Tunisie et Afrique de nord. Thèse DOC FAO, Rome, 1971, 499p.

Lehninger, A. L. , Cox , M. M ., Nelson, O. L. (1994). Principes de biochimie. Flammarion, Médecine-Sciences, 2e éd.p 576.

Le Houérou HN. The role of salbushes (*Atriplex* spp) in arid grazing land rehabilitation in the medeteren bassin : a review 1992.

Les arbres fruitiers. (2006). (Rustica, Paris.) : p. 91

López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jan;25(1):49–59.

Manish K., Mahesh A.r., Msomashekh Ar. 2013. evaluation of antitubercular activity of methanolic extract of *Citrus sinensis*: 18-22.

Mecheri, R., Smati, D., Boutefnouchet, A., & Daudon, M. (2023). Contribution à l'étude phytochimique des extraits d'une plante médicinale (*Zilla Spinosa* L.).

Millet F., (2014). Huiles essentielles et essence de citronnier (*Citrus limon* (L.) Burm. f.). *Phytothérapie*, 12(2) : p. 89-97.

Miloud Chakit*, Rezklah Boussekkour, Aboubaker El Hessni, Youssef Bahbiti, Redouan Nakache, Hicham El Mustaphi, Abdelhalim Mesfioui. (2022). Antiuro lithiatic Activity of Aqueous Extract of *Ziziphus lotus* on Ethylene Glycol-Induced Lithiasis in Rats 596-602.

Mohammedi, Zohra .2013. Etude Phytochimique et Activités Biologiques des quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie.université Abou Bakr Belkaid. Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire. Université de Tlemcen, Algérie.p 160.

Najahi, A., Alaya, A., Mufti, A., Tir, M., del Mar Contreras, M., Feriani, A., ... & Tlili, N. (2024). HPLC-QTOF-MS analysis of *Polygonum maritimum* aerial parts extract and focus on the therapeutic potential against ethylene glycol-induced lithiasis in rats. *Food Bioscience*, 57, 103481.

Nedjimi B., Bekai Z., Guit B., Toumi M., Daoud Y., (2013). Germination et croissance d'*Atriplex halimus sub sp.* *Schweinfurthii* en présence de Cacl2. Université de Djelfa. Articl. P:16-23.

Oboh .A., adeM osun O. 2012. characterization of the antioxidant properties of phenolic extracts from some citrus pls: 729–736

Ocana, E.M., Fernandez, I., Pastor, J. (1997).Fruit and seed morphology in *Paronychia* Miller from south-west Spain. *Lagasalia*, 19 (1-2): 521-528

Okwu D.e., Emenike, I.n. 2006. evaluation of phyto nutrients and vitamins contents of citrus fruits. International journal of molecular medicine and advance science 1: 1-6.

Ozenda P. Flore de Sahara septentrional (3^{ème} édition mise a jour et augmentée) Ed, CNRS, Paris, 622p, 1991.

Pandhare, R. B., Shende, R. R., Avhad, M. S., Deshmukh, V. K., Mohite, P. B., Sangameswaran, B., & Daude, R. B. (2021). Anti-urolithiatic activity of *Bryophyllum pinnatum* Lam. hydroalcoholic extract in sodium oxalate-induced urolithiasis in rats. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 11(6), 545-551.

Pardo-De-Santayana, M., Tardío, J., & Morales, R. (2005). The gathering and consumption of wild edible plants in the Campoo (Cantabria, Spain). International Journal of Food Sciences and Nutrition, 56(7), 529-542.

Raja A, Wood F, Joshi HB. The impact of urinary stone disease and their treatment on patients' quality of life: a qualitative study. Urolithiasis. 2020 Jun;48(3):227–234.

Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of Nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2000 Nov-Dec 13;(Suppl 3):S45–50.

Rhiouani H, Lyoussi B, Settaf A, et al., (2001). Antihypertensive effect of *Herniaria glabra* saponins in the spontaneously hypertensive rat.

Robertson WG, Hughes H. Epidemiology of urinary stone disease in Saudi Arabia. *Urolithiasis* 2. 1994:453–5.

Sadki, C., & Atmani, F. (2017). Évaluation de l'effet antilithiasique, oxalo-calcique et phospho-ammoniac-magnésien d'extrait aqueux d'*Erica multiflora* L. Progrès en urologie, 27(16), 1058-1067.

Sadki C, Hacht B, Amrani S, Atmani F. Acute diuretic activity of aqueous *Erica multiflora* flowers and *Cynodon dactylon* rhizomes extracts in rats. *J Ethnopharmacol* 2010;128:352—6.

Sait S., Hamri-Zeghichi S., Boulekbache-Makhlouf L., Madani K., Rigou P., Brighenti V., Prencipe F.P., Benvenuti S., Pellati F. (2015). HPLC-UV/DAD and ESI-MSn analysis of flavonoids and antioxidant activity of an Algerian medicinal plant: *Paronychia argentea* Lam. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 111: 231-240

Sekkoum Kh et Chenti S. Lithiase Urinaire et Plantes Médicinales : Ethnopharmacologie et Phytothérapie, France, 2014, pp 139

Servais A, Daudon M, Knebelman B. lithiases médicamenteuses. Annales d'urologie 2007, 40(2) : 57-68.

Skariyachan S, Jayaprakash N, Bharadwaj N, Narayanappa R ., (2014). Exploring insights for virulent gene inhibition of multidrug resistant *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, and *Staphylococcus aureus* by potential phytoligands via in silico screening. *J Biomol Struct Dyn*

Traxer O. lithiase urinaire. *La revue du praticien*, 57 :1805-1815. 2007.

Van Dooren I, Faouzi Mel A, Foubert K., (2015). Cholesterol lowering effect in the gall bladder of dogs by a standardized infusion of *Herniaria hirsuta* L. *J Ethnopharmacol*

Walid K, Nassima L, Abdessamed T, Abderrahmene L , Ali Khalfa. Plantes antilithiasiques utilisées en médecine traditionnelle dans la ville d'Oran, Algérie. *Revue d'ethnoécologie* 2016.

Wojnicz D, Kucharska AZ, Sokół-Lętowska A., (2012). Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*.

Ybert E, Delesalle-Féat T. Des plantes médicinales : identification, préparations, soins, éditions Larousse, France, 2007, PP 355.

Zama, D., Meraihi, Z., Tebibel, S., Benayssa, W., Benayache, F., Benayache, S., Vlietinck, A., (2007). Chlorpyrifos-induced oxidative stress and tissue damage in the liver, kidney, brain and fetus in pregnant rats: the protective role of the butanolic extract of *Paronychia argentea* L. *Indian Journal of Pharmacology* 39, 145–150.

