



Aperçu sur quelques plantes toxiques à usage médicinal: Cas du Moyen Atlas central- Maroc

Overview of some toxic plants for medicinal use: the case of the central Middle Atlas – Morocco

Mariame Najem, Lamia Bachiri, El Houssine Bouiamrine, Jamal Ibjibjen, Laila Nassiri

Research

Résumé

Contexte: Au Maroc, dans la région du Moyen Atlas central, la médication par les plantes est ancrée dans la vie des habitants. Or, les risques associés à cet usage restent sous-estimés. C'est pourquoi, l'objectif du présent travail est de rassembler le maximum d'informations sur le profil toxicologique de certaines plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle régionale.

Méthodes: l'approche consiste premièrement à exploiter les données recueillies à l'issue d'une étude ethnobotanique menée au Moyen Atlas central, auprès de certains pratiquants de la médecine traditionnelle ; en effet, ceux-ci ont dévoilé le recours dans la préparation de leurs recettes médicinales, à de nombreuses plantes reconnues toxiques. Puis, dans une seconde étape, un travail de synthèse est fait ; il consiste à collecter les informations toxicologiques publiées dans des revues et livres spécialisés, sur ces plantes toxiques à usage médicinal.

Résultats: L'enquête menée a permis de dresser une liste de 22 plantes, sélectionnées sur la base de leur déclaration comme toxiques par 100% des enquêtés. De son côté, la recherche bibliographique concernant ces plantes a confirmé leur toxicité ; elle a aussi révélé que ces plantes peuvent affecter

toutes les fonctions physiologiques du corps et entraînent parfois des dommages irréversibles pouvant être mortels. Par ailleurs, la confrontation de l'usage ethnobotanique des espèces inventoriées avec les informations recueillies sur leurs profils toxicologiques respectifs a permis de voir que dans plusieurs cas, l'organe toxique au niveau d'une plante donnée est lui-même celui utilisé à des doses imprécises, en médication traditionnelle.

Correspondence

Mariame Najem¹, Lamia Bachiri¹, El Houssine Bouiamrine¹, Jamal Ibjibjen¹, Laila Nassiri¹

¹Environment & Soil Microbiology Unit, Moulay Ismail University of Meknes, Faculty of Sciences, B.P:11201, Morocco

*Corresponding Author:mariamenajem@gmail.com

Ethnobotany Research & Applications
19:37 (2020)

Conclusion: Dans la région du Moyen Atlas central, de nombreuses plantes à usage médicinal sont toxiques ; certes, leurs vertus thérapeutiques sont confirmées mais, leur toxicité impose une vigilance permanente.

Mots clés: Plante médicinale, Toxicité, Médecine traditionnelle, Moyen Atlas, Maroc.

Contexte

Actuellement, en dépit du grand progrès réalisé dans le domaine pharmaceutique, l'usage thérapeutique des plantes reste très présent dans les soins de santé primaire, surtout dans les pays en voie de développement (Tabuti *et al.* 2003). Au Maroc, précisément au Moyen Atlas central, la médecine traditionnelle à base de plantes est omniprésente dans la vie de la population locale, vu le concours de plusieurs facteurs, historiques, géographiques et socio-économiques (Najem *et al.* 2019a). En effet, la situation géographique privilégiée fait de la zone un réservoir génétique de biodiversité riche en plantes médicinales ; le savoir ancestral local s'est enrichi au fil des ans grâce au brassage des civilisations amazighe et arabo-musulmane (Bellakhdar 1997).

D'un autre côté, dans les montagnes moyen-atlasciques, l'insuffisante de l'infrastructure sanitaire, l'éloignement des établissements de santé, la modestie des revenus de la majorité des habitants, supplées d'une forte conviction quant à l'innocuité des remèdes naturels à l'opposé des médicaments conventionnels, sont autant de facteurs socio-culturels et économiques qui font prospérer la pratique de la médecine traditionnelle.

Toutefois, en dépit de la renommée de la phytothérapie, au Maroc comme partout ailleurs, plusieurs travaux de recherche ont rapporté que de nombreuses plantes à usage médicinal possèdent une toxicité de degré et séquelles variables. Ainsi, les intoxications enregistrées par le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) montrent que 2,5 % des cas déclarés étaient dus à l'ingestion de plantes et de produits recommandés par la pharmacopée traditionnelle (CAPM 2010).

Les risques liés à la phytothérapie augmentent par des faux savoirs véhiculés par certains guérisseurs traditionnels (Najem *et al.* 2018a), ainsi que par l'utilisation incorrecte des plantes à cause de la méconnaissance de la bonne méthode de préparation (infusion, décoction) ou du mode d'usage (voie interne ou externe) (Bruneton 2007). S'ajoute à cela, le manque de preuves scientifiques quant à l'efficacité ou non de certaines plantes et la rareté ou même l'absence de tests cliniques sur leurs effets secondaires et toxiques (Zeggwagh *et al.* 2013). Par ailleurs, une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles capables d'exercer sur l'Homme ou les animaux un effet nocif, au niveau de la cellule, l'organe ou le corps tout entier. Quant à la

gravité des intoxications liées à la phytothérapie, elle dépend de nombreux facteurs inhérents à la plante elle-même (toxicité intrinsèque), aux facteurs environnementaux, au sujet utilisateur, aux circonstances de prise de la plante en question (contamination, adultération, mauvaise identification ou interactions avec d'autres produits à base ou non de plantes (toxicité extrinsèque) (Drew & Myers 1997, Fournier 1999).

Ainsi, à l'issue d'investigations ethnobotaniques menées au Moyen Atlas central, plusieurs plantes médicinales ont été déclarées toxiques par les pratiquants de la médecine traditionnelle enquêtés (Najem *et al.* 2018a ; Najem *et al.* 2019). Dès lors, plusieurs questions sont soulevées : la toxicité de ces plantes a-t-elle déjà été confirmée par des recherches scientifiques et des essais cliniques ? Quelle est l'ampleur des risques encourus par l'utilisateur de ces plantes ? Quels sont les facteurs qui amplifient les risques d'intoxications ?

C'est dans cette optique que le présent travail a été conçu, l'objectif principal étant d'apporter des éléments de réponses aux questions su-soulevées.

Matériel et Méthodes

Zone d'étude

La zone d'étude se situe au centre des montagnes moyen atlasques, riches en ressources naturelles renouvelables, aquatiques, édaphiques, floristiques, faunistiques et forestières (Najem *et al.* 2019a). Le climat y est de type méditerranéen à bioclimats semi-aride, subhumide et humide, et à variantes thermiques fraîches, froides et très froides (Martin 1981).

Les travaux de terrain ont été effectués dans la ville d'EL Hajeb (province d'EL HAJEB), dans les villes d'Azrou et d'Ifrane et dans le village de Timahdite (province d'IFRANE), ainsi que dans les villes de Khénifra et de M'rirt (province de KHENIFRA) (Fig. 1).

Stratégie de recherche

La stratégie de recherche adoptée dans ce travail s'articule autour de trois étapes essentielles :

La première consiste à exploiter les données d'une étude ethnobotanique au Moyen Atlas central, effectuée par notre équipe auprès de pratiquants de la médecine traditionnelle (herboristes, droguistes et tradipraticiens) ; celle-ci a révélé que 83 plantes sur les 123 recensées, ont été déclarées toxiques par les phytothérapeutes traditionnels questionnés au cours de ladite enquête (Najem *et al.* 2019a ; Najem *et al.* 2019c). Aussi, pour certaines plantes, les

enquêtés étaient unanimes quant à leur toxicité, alors que pour d'autres, leurs avis étaient divergents.

La deuxième étape consiste en le dépouillement des fiches-questionnaires pour repérer les plantes déclarées toxiques par la totalité des personnes enquêtées; la liste de cette catégorie de plantes est destinée à l'étape ultérieure.

Cette troisième étape est consacrée à une recherche bibliographique et l'analyse de publications scientifiques relatives aux intoxications causées par les plantes retenues en l'étape 2. Il s'agit d'abord de vérifier la véracité des déclarations recueillies lors de l'enquête ethnobotanique quant à la toxicité de ces plantes ; puis, rassembler le maximum d'informations sur leurs profils toxicologiques respectifs (organe toxique, principe et dose toxiques, symptômes d'intoxications/ Effets indésirables).

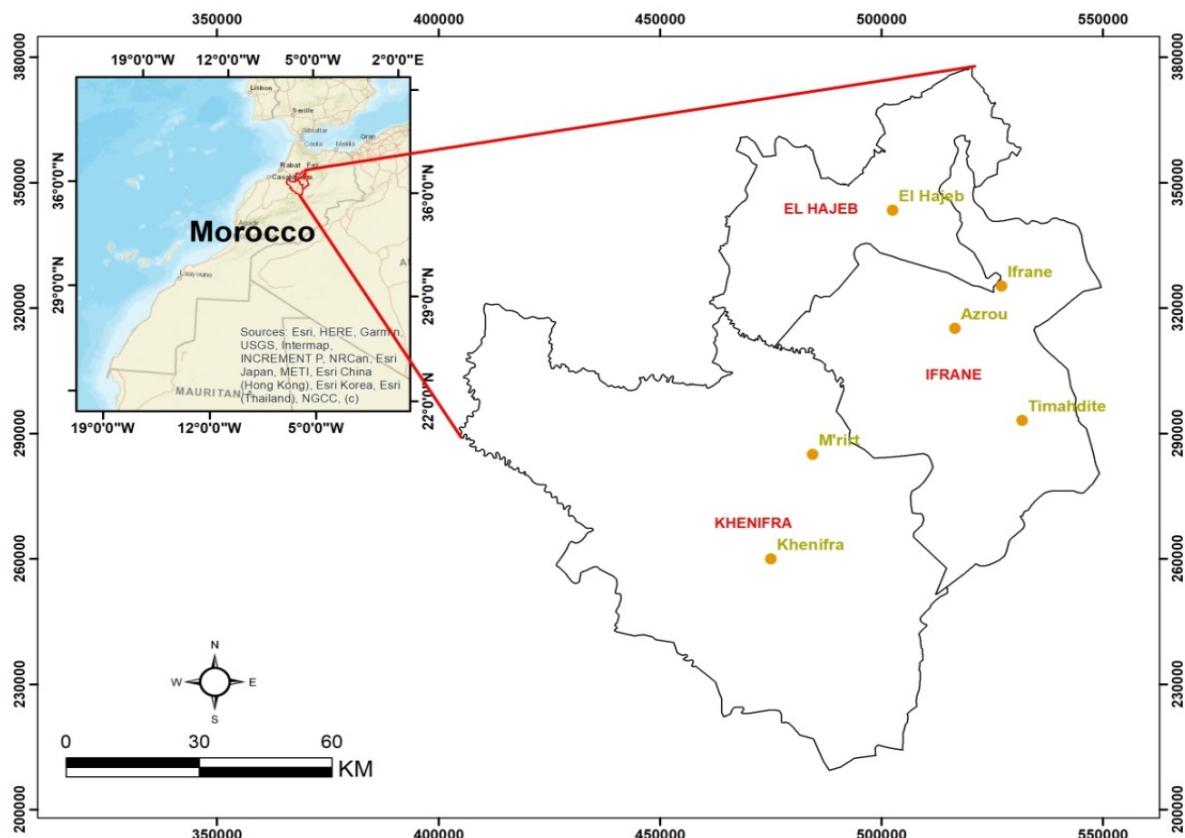


Fig.1. Zone d'étude

Détermination systématique

Chacune des plantes médicinales retenues pour la présente étude a été échantillonnée et numérotée pour la détermination taxonomique via utilisation des trois volumes de la flore pratique du Maroc (Fennane et al. 1999, Fennane et al. 2007 , Fennane et al. 2014).

Aussi, les bases de données: "African Plant Base de données 2016" (<https://www.villege.ch/musinfo/bd/cjb/africa/recherche.php>) et «La liste des plantes 2009» (<http://www.theplantlist.org/>) ont été consultées pour respecter la mise à jour de la nomenclature des espèces, conformément à la classification APG III "Angiosperm Phylogeny Group".

Résultats et Discussion

Au fil des années, les pratiquants de la médecine traditionnelle au Moyen Atlas central ont acquis un savoir-faire ; à l'origine, un héritage parental et ancestral transmis d'une génération à l'autre, additionné de leurs propres expériences et connaissances. Grâce à leur contact quotidien avec les plantes et le contact avec les consommateurs, ces personnes ont appris à distinguer les plantes dotées d'effets toxiques de celles inoffensives.

Ainsi, à l'issue des investigations ethnobotaniques menées dans cinq villes du Moyen Atlas central, et grâce au dépouillement des fiches questionnaires comportant les réponses recueillies, 22 plantes utilisées dans la préparation de recettes médicinales

ont été déclarées toxiques par l'ensemble des enquêtés (Tableau 1:colonnes A et C ; Fig.2).

L'analyse de plusieurs articles relatifs à des recherches de laboratoires et aux résultats d'observations et de tests cliniques menés ainsi que la consultation de certains travaux de synthèse ont confirmé la toxicité des 22 plantes inventorierées (Tableau 1: Colonnes H et K). Leur impact sur l'organisme tant humain qu'animal est diversifié ; elles sont responsables de réactions allergiques, de réactions cutanées de type photosensibilisation et dermatoses et affectent différents organes et systèmes: tractus gastro-intestinal, foie, reins, cœur, système nerveux central, etc. (Tableau 1: Colonne K).

Parmi les plantes inventorierées, certaines sont photosensibilisantes ; c'est le cas de *Ruta montana* (L.) L (Tableau 1: Colonne K) ; la photosensibilisation étant l'augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements solaires, notamment aux ultraviolets survient après ingestion ou contact avec ce type de plantes. Celles-ci contiennent des substances phototoxiques telles que les dérivés acétyléniques, les alcaloïdes de type bêta-carboline, les furochromones, les lignanes et les furanocoumarines (Botineau 2011; Wichtl & Anton 2003).

D'autres plantes causent de graves dermatoses ; il s'agit respectivement de *Ruta montana* L., *Nerium Oleander* L., *Euphorbia helioscopia* L., *Urginea maritima* (L.) Baker , *Ruta montana* L (Tableau 1- Colonne K).

Pour leur part, les atteintes hépatiques et/ou rénales dues aux plantes inventorierées sont très fréquentes ; leurs manifestations cliniques et leur degré de sévérité varient d'une espèce à l'autre. Dans cette catégorie, figure *Aristolochia paucinervis* Pomel, *Atractylis gummifera* L., *Senecio leucanthemifolius* Poiret., *Heliotropium europaeum* L., *Lepidium sativum* L. et *Ruta montana* (L.) L. (Tableau 1: Colonne K). Selon des statistiques réalisées en 2010 par le Centre Anti-Poison du Maroc « CAPM », 16% des cas d'insuffisance rénale ont été enregistrés chez des patients atteints de tumeurs malignes qui ont utilisé *Aristolochia paucinervis* Pomel pendant le traitement du cancer (Benzakour *et al.* 2011). Cette même plante a été la cause de nombreux cas d'insuffisance rénale en Belgique, chez des femmes suivant une cure traditionnelle d'amaigrissement contenant *Aristolochia paucinervis* Pomel ; l'acide aristolochique leur a causé une fibrose rénale interstitielle compliquée et un cancer des voies urinaires (Vanherweghem 2002).

Dans le même sens, 16 plantes parmi les 22 recensées (soit 73%) sont à l'origine de troubles gastro-entériques (Tableau 1:Colonne K) ; le système gastro-intestinal est donc une cible principale des composés toxiques puisqu'il est le premier récepteur des toxines végétales, surtout que la fréquence de l'administration orale des plantes listées est très élevée (90,9%) (Tableau 1:Colonne F). On peut énumérer *Atractylis gummifera* L., *Nerium oleander* L., *Heliotropium europaeum* L. et *Euphorbia resinifera* O. Berg. A titre d'exemple, au Maroc, 461 cas d'empoisonnement par *Atractylis gummifera* L. ont été déclarés par le CAPM, avec un taux de mortalité de 24,1% (Bouabid *et al.* 2019).

En fin, en ce qui concerne les affections du système nerveux, plusieurs plantes sont mises en cause ; il s'agit d'*Anethum graveolens* L., *Nerium oleander* L., *Echinops spinosus* L., *Heliotropium europaeum* L., *Delphinium staphisagria* L., *Digitalis mauritanica* (Humbert & Maire), *Atropa belladonna* L. et *Solanum sodomeum* L. Les troubles se manifestent par des crises d'épilepsie, des hallucinations, des convulsions, des céphalées... (Tableau 1- Colonne K).

Par ailleurs, il apparaît que certaines plantes ne ciblent qu'un seul organe ou système ; c'est le cas d'*Anethum graveolens* L., *Cyperus longus* L. et *Senecio leucanthemifolius* Poiret., qui affectent respectivement, le système nerveux, entéro-gastrique et hépatorénal ; par contre, d'autres plantes telles que *Nerium oleander* L., *Ruta montana* (L.) L. et *Urginea maritima* (L.) Baker affectent plusieurs organes à la fois (Tableau 1: Colonne K).

D'un autre côté, les recherches consacrées à l'identification chimique des principes actifs des plantes toxiques a révélé leur extrême diversité tant du point de vue structure moléculaire qu'impacts biologiques. Les plus dangereux sont surtout les alcaloïdes, les hétérosides cardiotoniques, les terpénoïdes des huiles essentielles ; arrive en second lieu les quinones, les saponosides, les furanocoumarines, les glucosinolates, les polyines et les oxalates de calcium (Alison & Paul 2008). Pour leur part, les données recueillies sur les 22 plantes retenues pour la présente étude ont révélé qu'elles contiennent des principes toxiques appartenant à l'une ou l'autre des classes susmentionnées ; seuls les principes toxiques de *Diplotaxis harra* (Forssk.) Boiss., *Lepidium sativum* L. et *Cyperus longus* L. n'ont pas encore été identifiés (Tableau 1: Colonne I).

Tableau 1. Tableau récapitulatif de l'usage ethnobotanique des 22 plantes médicinales sélectionnées (colonnes: C-G) et données cumulées sur leur toxicité (colonnes: H-K)

	A Famille Nom latin	B Numéro de spécimen d'herbier	RESULTATS DE L'ENQUETE ETHNOBOTANIQUE					INFORMATIONS RECUÉILLIES DE LA BIBLIOGRAPHIE			
			C Nom local	D Partie utilisée	E Dose utilisée	F Voie d' administration	G Usage thérapeutique	H Partie toxique	I Principe toxique	J Dose toxique/ DL ₅₀ / Modèle d'expérimentatio n	K Symptômes d'intoxications/ Effets indésirables
	Apiaceae										
1	<i>Anethum graveolens</i> L.	2041/IS/N °38	Chibt	Fruit	Cuillerée	Orale	Affections gastriques	Fruit (Filliat 2012)	Carvone et limonène, furanocoumarines (Filliat 2012)	Les valeurs de DL50 des extraits aqueux et éthanoliques injectés par voie intra-péritonéale à des souris sont respectivement de 3,04 g / kg et 6,98 g / kg. (Hosseinzadeh et al. 2002)	Neurotoxique et à long terme peut entraîner des crises d'épilepsie ou des convulsions (Aouadhi 2010).
2	<i>Ferula communis</i> L.	2044/IS/N °38	Boubal/ Awli	Fleurs, Résine	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage	Affections ophtalmiques et traumatiques	Toutes les parties de la plante et sa résine (Hammiche et al. 2013)	Coumarines prénylées:féruleno I (3- farnésyl-4-hydroxycoumarine), ferprénine et dérivés voisins (hydroxyférulénol, isoferprenine) (Hammiche et al. 2013)	Chez les souris par voie orale, la DL ₅₀ est égale à 2g/kg (Bnouham et al. 2002)	* inhibition compétitive de la vitamine K perturbant ainsi la synthèse des facteurs de la coagulation (Tligui & Ruth 1994). * Risque d'hémorragie et d'avortement pour la femme enceinte (Lamnaouer 2014) * Anorexie, diarrhée, Hypothermie et faiblesse (Bnouham et al. 2002)
	Apocynaceae										
3	<i>Nerium oleander</i> L.	2079/IS/N °38	Defla/Aliili	Feuilles, Racines, Fleurs	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage	Affections dermatologiques et pneumologiques	Toutes les parties de la plante à la fois verte et sèche (Chakravarty 1976)	Hétérosides cardiotoniques dont le principal est l'oléandrine, (Al-Farwachi et al. 2008).	10 à 20 feuilles chez l'adulte, deux à trois feuilles chez l'enfant entraînent une symptomatologie sérieuse. L'ingestion de 0,25 g de feuilles séchées par kg de	*Troubles digestifs:nausées, vomissements, douleurs abdominales, gastroentérites; *Troubles neurosensoriels: agitation, obnubilation, céphalées ;

Ethnobotany Research and Applications

								poids corporel serait mortelle en 4 à 24h en l'absence de traitement (Charnot 1945).	*Troubles de la vision des couleurs et mydriase ; *Troubles cardiaques:troubles de la conduction et/ou de l'automatisme et arythmie ; *Troubles cutanés:dermites à type de brûlure de la peau (Bakkali <i>et al.</i> 2010, Flesch 2005).		
	Aristolochiaceae										
4	<i>Aristolochia paucinervis</i> Pomel	81/IS/N°36	Bereztam	Feuilles, Racines, Fruits	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage, Massage	Affections dermatologiques, urogénitales et gastriques	Toutes les parties de la plante et surtout la racine (Bnouham <i>et al.</i> 2006, Rankou <i>et al.</i> 2015)	Acide Aristolochique (Bnouham <i>et al.</i> 2006)	*Chez le rat, par voie orale la DL50= 184-203 mg/kg *Chez la souris, par voie intraveineuse, la DI50= 22,4 mg/kg et par voie orale 49-106 mg/kg (Bnouham <i>et al.</i> 2006)	*Altération des enzymes rénales et néphrotoxicité, * Altération des enzymes hépatiques et hépatotoxicité, *Effets cancérogènes (Bnouham <i>et al.</i> 2006, Rankou <i>et al.</i> 2015).
	Asparagaceae										
5	<i>Urginea maritima</i> (L.) Baker	3502/IS/N °40	Bassila	Feuilles, Fruit, Graines	Pincée	Orale	Affections traumatiques	Toute la plante est毒ique, particulièrement le bulbe (Bellakhdar 1997, Hammouchi 1999).	*Hétérosides cardiotoniques bufadiénolides (le plus important est le scillarène A) (Hammiche <i>et al.</i> 2013), *Raphides d'oxalate de calcium (Hammiche <i>et al.</i> 2013).	*Chez l'adulte, 3 à 5 g de poudre de scille seraient mortels. *Chez l'enfant, la dose mortelle est estimée aux alentours de 200 à 500 mg de poudre (Hammiche <i>et al.</i> 2013). *Par voie cutanée, inflammation de la peau (Hammiche <i>et al.</i> 2013)	*Troubles digestifs, neurosensoriels et surtout cardiaques (Bellakhdar 1997, Hammiche & Azzouz 2013, Hammouchi 1999). *Par voie cutanée, inflammation de la peau (Hammiche <i>et al.</i> 2013)
	Asteraceae										
6	<i>Atractylis gummifera</i> L.	2828/IS/N °40	Addad	Feuilles, Racine, Fleurs	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage	Affections dermatologiques, urogénitales et dentaires	Toutes les parties de la plante sont toxiques, surtout la racine, et en	Hétérosides diterpéniques:atractylosides, carboxyatractylosides, parquine, carboxiparquine	* Chez le rat, la quantité mortelle de la racine diffère selon la voie d'administration:26 0g par voie orale,	* Inhibition de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs (Daniele <i>et al.</i> 2005) ;

Ethnobotany Research and Applications

7

							décroissance, la tige, les bractées, la fleur, la graine et la feuille. (Charnot 1945)	Hammiche <i>et al.</i> 2013).	50g par voie intrapéritonéale, 10g par voie intramusculaire et 35g par voie sous-cutanée (Larabi <i>et al.</i> 2012). *chez l'homme:d'après Lefranc, une dose de 100 g de racine fraîche en infusion lactée ou prise en nature, serait mortelle pour un adulte, alors que selon Charnot, un individu de 60 kg serait tué par 480 g de racine environ (Ahid <i>et al.</i> 2012)	* Troubles digestifs:douleurs abdominales à prédominance épigastrique associées à des vomissements itératifs (Georgiou <i>et al.</i> 1988); * Atteinte multiviscérale dont le pronostic est principalement lié à la survenue d'une hépatite fulminante et d'une insuffisance rénale aigue (Hamouda <i>et al.</i> 2004).	
7	<i>Echinops spinosus</i> L.	2824/IS/N °40	Chouk lahmir/ Tasskra	Racine	Pincée, Cuillerée	Orale	Affections dermatologiques, gastriques et dentaires	Racine (Zekkour 2008)	*Alcaloïdes quinoléique:échinopine *Flavonoïdes dérivés de l'apigénol et du chrysoériol (Boullard 2001)	Chez les rongeurs, les alcaloïdes ont présenté une faible toxicité aiguë et chronique, avec une DL ₅₀ de 500 à 1500 mg / kg (Horn <i>et al.</i> 2008)	*Troubles neuro-végétatifs, effets excitant le système nerveux (Boullard 2001) et convulsifs (Hmammouchi 1999). * Vasoconstriction veineuse (Hmammouchi 1999) *Effets abortifs et diurétiques (Lahsissene <i>et al.</i> 2009).
8	<i>Senecio leucanthemifolius</i> Poiret	770/IS/N° 40	Achbat salma	Feuilles, Racine, Fleurs Fruit, Tige	Pincée, Cuillerée	Orale	Affections urogénitales et gastriques	Toute la plante (Bhatia <i>et al.</i> 2014)	Sénecionine (Cheze <i>et al.</i> 2000)	Chez le rat, une dose de 30mg/kg de Sénecionine est létale (Tu <i>et al.</i> 1988)	Toxique pour le foie et provoque la jaunisse, la matité, la faiblesse et même la mort en quelques jours (Bhatia <i>et al.</i> 2014).

Ethnobotany Research and Applications

	Boraginaceae									
9	<i>Heliotropium europaeum L.</i>	2170/IS/N °38	Khaniza ratba	Feuilles, Racine, Fleurs Tige	Pincée, Cuillerée	Orale	Affections urogénitales, gastriques, dentaires, ophtalmiques, dermatologiques et cardiaques	Toute la plante (Al-Qura'n 2005).	Alcaloïdes pyrrrolizidiniques:h éliotrine (Cheeke 1988)	Chez les rats, par voie orale, la DL ₅₀ pour l'héliotrine est de 300mg / kg (Anonymous 2001)
	Brassicaceae									* Diarrhée, fatigue générale, dysenterie, vertiges, anoxie et spasmes (Al-Qura'n 2005) *Hépatotoxicité (Shimshoni <i>et al.</i> 2015)
10	<i>Diplotaxis harra</i> (Forssk.) Boiss.	202/IS/N° 36	Charyat	Feuilles, Graines	Cuillerée	Badigeonnage	Affections dermatologiques	La partie aérienne (Mohammedi <i>et al.</i> 2014)	Non identifié	----- Chez les bovins, la plante entraîne l'anémie hémolytique, la cécité, l'emphysème pulmonaire et des troubles digestifs, qui peuvent se produire séparément ou en association (Mohammedi <i>et al.</i> 2014)
11	<i>Lepidium sativum</i> L.	905/IS/N° 36	Haberchad	Graines	Pincée, Cuillerée	Orale	Affections dermatologiques, urogénitales et pneumologiques	Graines (Adam 1999)	Non identifié	Chez les rats, par voie orale 10% (poids / poids) est toxique mais non mortel et 50% (poids / poids) pendant 6 semaines était mortel (Adam 1999) *Entéro-hépatonéphrotoxicité ; *Lésions des organes accompagnées d'anémie et de leucopénie corrélées à des altérations des activités AST et ALT sériques et des concentrations de protéines totales, de cholestérol, d'urée et d'autres constituants du sérum (Adam 1999)
	Cyperaceae									
12	<i>Cyperus longus</i> L.	3702/IS/N °40	Arouk esaad	Racine	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage	Affections dermatologiques et neurologiques	Toute la plante (Al-Qura'n 2005)	Non identifié	----- Diarrhée sévère (Al-Qura'n 2005)
	Euphorbiaceae									
13	<i>Euphorbia helioscopia</i> L.	1744/IS/N °38	Halib assou/Hali ba	Feuilles, Tige, Fleurs	Pincée	Orale	Affections urogénitales et gastriques	*Latex (Bhatia <i>et al.</i> 2014). *Partie aérienne (Schmidt & Evans 1980)	Quatre esters de 12-désoxyphorbol: 1) le 12-désoxyphorbol-13-phénylacétate-20-acétate,	Chez les souris, la dose irritante 50% (ID50) est: 1) ID50= 0.038µg 2) ID50= 0.12µg 3) ID50= 3.09µg 4) ID50= 0.72µg *Le contact avec le latex provoque une irritation de la peau ou une inflammation aiguë chez l'homme et le bétail. Dans les cas graves, des

Ethnobotany Research and Applications

9

								2) le 12-désoxyphorbol-13-dodéciénate-20-acétate, 3) le 12-désoxyphorbol-13-[2-méthyl-cis-2-buténoate] -20-acétate, 4) le 12-désoxyphorbol-13-[2-méthyl-cis-2-buténoate] (Schmidt & Evans 1980).	(Schmidt & Evans 1980)	phlyctènes peuvent également en résulter. *La consommation de la plante dans son ensemble ou du latex provoque une sensation de brûlure et une mousse dans la bouche et la gorge, une purge et une faiblesse (Bhatia et al. 2014).	
1 4	<i>Euphorbia resinifera</i> O.Berg	1727/IS/N °38	Louban maghrabi/ Zekkoum	Résine	Pincée, Cuillerée	Badigeonnage, Massage	Affections dermatologiques, traumatiques et ophtalmiques	Latex (Oilabiya et al. 2013)	Composés diterpéniques: Resiniferatoxin (Oilabiya et al. 2013)	La dose toxique du latex est 0,5g (Oilabiya et al. 2013)	*Inflammation grave des muqueuses du tube digestif avec gastro-entérite. * De fortes doses provoquent une inflammation digestive généralisée avec des ulcères gastro-intestinaux, une arythmie, des convulsions, une hématurie et dans les cas les plus graves, le décès par asphyxie (Oilabiya et al. 2013)
Lamiaceae											
1 5	<i>Hyssopus officinalis</i> L.	2449/IS/N °38	Azoufa yabsa	Feuilles, Fruit, Fleurs	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage	Affections urogénitales, gastriques, dermatologiques, pneumologiques et dentaires	Huile essentielle de la partie aérienne (Fathiazad et al. 2011)	Pinocamphone et isopinocamphone (Tisserand & Young 2014)	Chez les rats, la dose toxique est 130mg/kg (Tisserand & Young 2014)	*Crises d'épilepsie (Fathiazad et al. 2011) * Risque de convulsions * Hypertension, rythme cardiaque rapide et nombreuses contractions chroniques (Tisserand & Young 2014)

Ethnobotany Research and Applications

10

Ethnobotany Research and Applications

11

1 8	<i>Ruta montana</i> (L.) L.	1815/IS/N °38	Lfigel / Awermi	Feuilles, Fleurs, Racine, Tige	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage, Massage	Affections gastriques, dermatologiques, dentaires, pneumologiques, urogénitales, traumatiques et neurologiques	Toute les parties de la plante (Hammiche et al. 2013)	Les coumarines:furanocoumarines (Masri et al. 2015), les alcaloïdes et les flavonoïdes (Hammiche et al. 2013)	*La toxicité aigüe par voie orale chez les souris est causée par 12 g/kg. *La toxicité chronique par voie orale chez les rats est causée par 100, 300, 600 mg/kg (Merghem et al. 2013)	*Troubles dermiques :les furanocoumarines sont phototoxiques, elles induisent une dermite aigüe (Masri et al. 2015). *Action sur la reproduction:embryotoxicité, *Activités mutagène et carcinogène (Hammiche et al. 2013). * Troubles digestifs:douleurs, vomissements, hypersalivation. *Troubles neurologiques *Insuffisance rénale et hépatique pouvant conduire au décès (Najem et al. 2018b, Seak & Lin 2007).
Solanaceae											
1 9	<i>Atropa belladonna</i> L.	2124/IS/N °38	Zbib lidûr /Adil wuchchen	Feuilles, Fruit, Racine, Fleurs	Pincée, Cuillerée	Orale	Affections gastriques et ophtalmiques	Les organes les plus actifs sont les baies et les racines, mais toutes les parties de la plante contiennent des principes actifs à des concentrations diverses (Goullié et al. 2004).	La concentration en alcaloïdes est comprise entre 0,3 % et 1 % de plante sèche; l'atropine et la L-hyoscyamine représentent 90 à 95 % des alcaloïdes totaux et la scopolamine 5 à 10 %. Il existe en outre certains alcaloïdes mineurs dérivés du tropane. Les feuilles de belladone renferment aussi une petite quantité d'une coumarine, le scopolétol	*Chez l'enfant, on admet que la dose毒ique -voire létale- se situe au-delà de 2 baies (1 à 2 mg d'atropine dans une baie; le décès étant possible pour des doses de 0,2 mg/kg). *Chez l'adulte, la consommation de plus de 10 baies conduit à une intoxication grave. *Pour l'atropine, la dose létale chez l'adulte est supérieure à 10 mg. Il convient d'indiquer	*Action parasympatholytique inhibant de façon compétitive et réversible la fixation de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques périphériques et centraux, avec pour conséquence des effets sympathomimétiques ou atropiniques ; *vomissements, sécheresse buccale, mydriase, tachycardie, hyperthermie, confusion mentale, délire, convulsions, coma et dépression respiratoire.

								(Goullé <i>et al.</i> 2004).	également la forte sensibilité individuelle à l'atropine (Goullé <i>et al.</i> 2004).	(Flesch 2012).	
2 0	<i>Solanum sodomeum</i> L.	2107/IS/N °38	Lhadja	Fruit	Pincée	Orale, Badigeonnage	Affections urogénitales et dermatologiques	Toutes les parties de la plante sont toxiques, mais ce sont les fruits qui sont le plus souvent responsables d'intoxications, surtout avant leur complète maturité (Lahsissene <i>et al.</i> 2009)	Des gluco-alcaloïdes, dont l'aglycone principal est la solasodine (Cham & Meares 1987).	Chez les souris, par voie orale, lors de la toxicité aiguë, la DL ₅₀ est 130 ± 30 mg/kg (Hammiche <i>et al.</i> 2013)	*Des troubles gastro-intestinaux accompagnés de vertiges, confusion et même d'hallucinations (Hammiche <i>et al.</i> 2013). *Une mydriase, sécheresse des muqueuses, maux de tête, délire et coma (Bellakhdar 1997).
	Thymelaeaceae										
2 1	<i>Daphne gnidium</i> L.	1667/IS/N °38	Alezzâz	Feuilles	Pincée	Orale, Badigeonnage	Affections dentaires, et dermatologiques	Toutes les parties de la plante sont irritantes mais les fruits sont les plus souvent en cause. (Lahsissene <i>et al.</i> 2009).	La daphnétoxine (écorce) et la mézéréine (graines) (Bruneton 2009).	*1 à 2 fruits entraînent chez l'enfant une symptomatologie accusée, *L'ingestion de 12 fruits est considérée comme une dose pouvant être mortelle chez l'adulte (Lahsissene <i>et al.</i> 2009).	Des maux de tête, des frissons, de la pâleur, une dilatation des pupilles, un gonflement de la bouche et des lèvres, une difficulté de déglutition, une diarrhée et des spasmes digestifs, des convulsions, des troubles pulmonaires (Bellakhdar 1997, Bnouham <i>et al.</i> 2002, Bnouham <i>et al.</i> 2006).
	Zygophyllaceae										
2 2	<i>Peganum harmala</i> L.	422/IS/N° 38	Lharmel	Racine, Graines	Pincée, Cuillerée	Orale, Badigeonnage, Massage	Affections urogénitales, gastriques, dentaires,	Toute la plante est toxique, les principes toxiques sont	Les alcaloïdes majeurs:harmine, harmane, harmaline,	*Des hallucinations et des vomissements sont observés	La plante est dotée de propriétés cytotoxiques, génotoxiques et

						ophtalmiques, dermatologiques, traumatiques et cardiaques	beaucoup plus concentrés dans la graine, puis dans la racine et la feuille et finalement dans la tige (Frison <i>et al.</i> 2008)	harmalol et harmol. L'harmaline qui représente 2/3 des alcaloïdes totaux de la graine est deux fois plus毒ique que l'harmine (Hammiche <i>et al.</i> 2013)	suite à la consommation d'une quantité de graines supérieure à 2.5g (cuillère à café) (Ben Salah <i>et al.</i> 1986) *Par voie interne, l'harmaline induit, chez l'Homme des effets psychomimétiques à la dose de 4 mg/kg (Brimblecombe 1973).	fœtotoxiques. Les alcaloïdes de la plante provoquent des excitations du système nerveux central qui évoluent en tremblements violents et convulsions chroniques accompagnés de douleurs abdominales et de vomissements. A forte dose ,on note une paralysie progressive et une bradycardie (Achour <i>et al.</i> 2012)
--	--	--	--	--	--	---	---	--	---	--

Un autre facteur de risque de ces plantes toxiques à usage médicinal est lié à la partie de la plante utilisée en thérapie; d'après le tableau 1 (colonne D et H), il apparaît que dans la majorité des cas, la partie ou les parties de la plante prescrites dans les recettes des phytothérapeutes traditionnels sont celles confirmées toxiques par les travaux de laboratoire et les essais cliniques ; plus grave encore, pour 13 espèces sur les 22 inventoriées, l'intoxication semble incontournable vu que la toxicité est générale et concerne tous les organes de la plante (Tableau 1- Colonnes D et H).

Donc, les principes toxiques sont répartis dans toute la plante ou préférentiellement dans un ou plusieurs de ses organes (racine, baies, feuilles...), les concentrations pouvant être égales ou différentes selon l'organe (Najem et al. 2018b). Ainsi, la racine est la partie la plus toxique chez *Aristolochia paucinervis* Pomel, *Atractylis gummifera* L. et *Atropa belladonna* L., alors que les principes toxiques se concentrent surtout dans les graines chez *Digitalis mauritanica* (Humbert & Maire) et *Peganum harmala* L., et dans le fruit chez *Solanum sodomeum* L. et *Daphne gnidium* L.

De plus, les concentrations en composés toxiques peuvent varier en fonction du stade de développement de la plante ; elles peuvent être maximales au début de la végétation, ou au moment de la floraison ou encore à la fin de la croissance (Aouadhi 2010). C'est par exemple le cas des fruits de *Solanum sodomeum* L. qui sont très toxiques surtout avant maturité (Lahsissene et al. 2009).

D'autre part, l'efficacité et la réussite d'un remède dépend fortement de la dose utilisée et de la fréquence d'utilisation ; le surdosage est dangereux même pour les plantes non toxiques et les médicaments synthétiques. Or, d'après l'enquête ethnobotanique, les pratiquants de la médecine traditionnelle recommandent des doses aléatoires « pincée ou cuillerée » dont l'utilisation peut être plus ou moins longue (Tableau 1: colonne E) ; donc, les risques d'intoxications sont fort probables.

Il est alors impératif de connaître la dose utile agissant sans provoquer de désordre métabolique, même si cela est parfois difficile avec les substances naturelles surtout lorsque c'est la totalité des principes actifs qui confère à une plante son activité et son efficacité clinique « Notion de totum » et non pas un composé isolé (Bone & Mills 2013).

En outre, la nuisance des remèdes à base de plantes dépend aussi de facteurs dits extrinsèques, liés aux consommateurs, tels que l'âge, la génétique, l'état physiologique et les maladies concomitantes

(Zeggwagh et al. 2013). Ainsi, les nouveau-nés, les enfants, les personnes âgées, les personnes dont l'état de santé est altéré (maladies rénales, hépatiques ou autres) sont plus sensibles aux effets toxiques des plantes (Najem et al. 2019b).

Ainsi, le dilemme suivant fait surface: pourquoi utiliser ces plantes si elles sont toxiques ?

D'un côté, les pratiquants de la médecine traditionnelle au Moyen Atlas central ont affirmé l'efficacité des 22 plantes retenues, dans le traitement de diverses affections (Tableau 1-Colonne G) ; leurs vertus thérapeutiques étant dues à leur richesse en composés dotés de diverses activités biologiques (El Atki et al. 2019). À titre d'exemple, *Ruta montana* (L.) L. a une valeur d'usage très importante dans la zone d'étude (Najem et al. 2019c), elle est recommandée dans le traitement de diverses affections, gastriques, dermatologiques, dentaires, pneumologiques, urogénitales, traumatologiques et neurologiques. De l'autre côté, la toxicité de ces plantes est affirmée par les enquêtés eux-mêmes et est confirmée par les travaux de recherche consultés à leur sujet

Sauf que, la pharmacopée traditionnelle moyen-atlassique, voire même marocaine, ne sont pas les seules concernées par ce dilemme ; depuis l'antiquité, la mandragore « *Mandragora officinarum* L. », espèce des plus réputées pour son arsenal vénéneux, était utilisée par les grecs et les romains comme calmante, soporifique et analgésique(Quentin-Leclercq 2002). De même, plusieurs plantes fortement toxiques ont démontré leur efficacité dans le traitement de certaines maladies graves ; le colchique« *Colchicum autumnale* L. » et la digitale « *Digitalis purpurea* L. » étaient très utiles pour le traitement des insuffisances cardiaques (Bnouham et al. 2002) et les feuilles de l'if commun « *Taxus baccata* L. » ont démontré leur activité contre des affections cancéreuses (Quentin-Leclercq 2002). Aussi, la liste des plantes à usage médicinal mises en cause tout au long de l'histoire dans des affaires pénales « meurtres, vengeances, avortements, sorcellerie agressive... » est assez longue; on peut citer dans la région méditerranéenne: le pavot, la belladone, le coqueret somnifère, la staphysaire, la grande ciguë, le harmel, le ricin, le croton, le redoul, le colchique, la scille, l'anagyre fétide (Hammiche et al. 2013).

Pareillement, en Chine, où plus de 7000 plantes sont utilisées pour la préparation de remèdes traditionnels, de nombreuses intoxications sont survenues, et leur gravité est accentuée par le fait que les remèdes utilisés sont à composants

multiples (Efferth & Kaina 2011) ; en effet, les formules thérapeutiques comprennent jusqu'à 20 plantes (Shaw 2010). Or, la majorité des recherches menées sur la toxicologie ou l'efficacité des plantes chinoises ont porté sur des plantes isolées, ce qui ne reflète pas la réalité de leur utilisation dans la pratique (Wang et al. 2009).

Toutefois, si de nombreuses plantes toxiques ne sont pas prohibées et continuent à être sollicitées pour leurs vertus médicinales, c'est parce que dans plusieurs cas, l'innocuité ou la toxicité de plusieurs d'entre-elles est conditionnée par le mode d'utilisation. Des exemples dans ce sens abondent dans la pharmacopée chinoise ; les racines de certaines espèces d'*Aconitum* sont qualifiées de source officielle de médicaments (Shaw 2010) malgré leur richesse en alcaloïdes C19-diterpénoïdes (aconitine, mésaconitine et hypaconitine) hautement toxiques (Chan 2009). Elles sont employées dans le traitement d'une panoplie de maladies allant de l'arthrite rhumatoïde, collapsus, gastroentérite à l'asthme bronchique (Chan 2009). Pour ces espèces, le mode de préparation est déterminant ; en effet, l'ébullition des racines hydrolyse les alcaloïdes, réduisant ainsi la teneur en aconitine d'environ 90 % et les produits de l'hydrolyse (benzylaconine et aconine) sont moins toxiques que l'aconitine elle-même (Chan 2009). Par contre, l'ajout de *Pinellia ternata* (Thunb. ex Murray) Makino., quand le pH est faible, inhibe l'hydrolyse de ces alcaloïdes, empêchant ainsi la détoxicification (Liu et al. 2008).

Le mode d'utilisation conditionne aussi la sécurité ou la toxicité de *Xanthium sibiricum* L. espèce recommandée pour soigner la sinusite, les maux de tête dus à la congestion des sinus, l'urticaire et l'arthrite ; ainsi, la torréfaction de son fruit réduit la teneur en atractyloside et autres dérivés responsables de son effet毒ique, avec formation d'aglycones moins toxiques (Obatomi & Bach 1998). Mais, en cas de mauvaise utilisation, cette plante engendre des effets indésirables comme la jaunisse, l'hépatomégalie, l'œdème, l'oligurie, l'hématurie, les crises tonico-cloniques, l'insuffisance respiratoire et circulatoire (Zhu 1998). Par ailleurs, hormis le mode de préparation, la toxicité est liée à la dose utilisée et la durée d'utilisation ; c'est ce qui est mis en cause dans le cas d'*Ephedra sinica* Stapf. riche en alcaloïdes éphédrins et recommandée pour traiter l'asthme, la toux et la respiration sifflante (Chen & Chen 2001).

Si on extrapole une analyse pareille aux 22 plantes de la présente étude, il paraît évident que la dose et la durée du traitement s'érigent comme paramètre essentiel qui mérite beaucoup d'attention afin de

prévenir les intoxications. Ensuite, à l'exception de *Daphne gnidium* L. (21) et *Hyssopus officinalis* L. (15) pour qui les parties à usage thérapeutique ne sont pas celles impliquées dans les cas d'intoxications, les autres plantes inventoriées se répartissent en une catégorie où la plante entière est toxique (2,3,4,5,6,9,10,12,13,16,18,19,20 22) et donc y compris la partie utilisée en phytothérapie, et un deuxième groupe où la partie toxique est elle-même celle impliquée dans la recette médicinale(1, 7,8,11, 14, 17). Dans ce cas, des recherches doivent être faites pour vérifier le bien-fondé des méthodes de préparation utilisées en thérapie traditionnelle et leur aptitude ou non à réduire la toxicité de la forme sous laquelle une plante donnée est administrée.

Aussi, d'autres recherches sont à orienter vers le moment opportun pour l'utilisation d'un organe en thérapie ; à titre d'exemple, pour *Solanum sodomaeum* L., le fruit ne doit pas être utilisé avant maturité pour une toxicité moindre.

Conclusions

Dans la région du Moyen Atlas central, les conditions socio-économiques font de l'usage thérapeutique des plantes une nécessité plus qu'un enthousiasme pour ce qui est naturel, d'autant plus, la flore de la région est l'une des plus riches au Maroc. Certes, si de nombreuses plantes ont prouvé leurs effets bénéfiques sur la santé humaine, beaucoup sont toutefois, potentiellement toxiques, voire mortelles.

Dans la présente étude, la toxicité des 22 plantes médicinales déclarées toxiques par tous les pratiquants de la médecine traditionnelle enquêtés dans la zone d'étude a été confirmée par différentes publications rapportant les résultats d'essais cliniques et de travaux de laboratoire consacrés notamment à la mise en évidence des principes actifs toxiques et les symptômes des intoxications.

Cependant, le fait que ces acteurs de la médecine traditionnelle soient conscients de la nocivité de ces plantes est déjà un point positif ; il reste alors à investiguer sur les moyens de contourner les risques d'intoxications puisque la prohibition de l'usage de ces plantes est difficile et même impossible. Cela appelle alors l'implication des spécialistes, notamment en pharmacologie, et la conduite de tests cliniques pour d'une part, enlever toute ambiguïté sur les prescriptions de ces plantes au regard de la qualité et quantité de leurs principes actifs ; d'autre part, améliorer tous les paramètres qui sécuriseraient l'usage médicinal des plantes, à savoir, le mode de préparation, le mode d'administration, la partie utilisée, la posologie et le stade de la récolte de la plante. Dans tous les cas, la réglementation du secteur des plantes aromatiques

et médicinales est obligatoire et la vigilance s'impose.

En somme, le but escompté est double: valoriser la pharmacopée traditionnelle et protéger les usagers et consommateurs.

Déclarations

Liste des abréviations: Non applicable.

Approbation éthique et consentement à participer: Tous les participants ont donné leur consentement préalable en connaissant le motif de l'étude.

Consentement à la publication: Non applicable.

Disponibilité des données et du matériel: Les données n'ont pas été déposées dans des dépôts publics.

Intérêts concurrents: Les auteurs n'ont pas d'intérêts concurrents.

Financement: Cette recherche n'a pas reçu de financement.

Contributions des auteurs: MN: Conception du travail, réalisation des travaux de terrain, analyse et interprétation des données, rédaction du manuscrit ; LB: Analyse des sources de la littérature; EB & JI: Analyse et interprétation des données; LN: Conception et supervision du travail, amélioration du manuscrit.

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier les acteurs de la médecine traditionnelle dans la zone d'étude pour le temps, la disponibilité et toutes les informations fournies.

Abstract

Context: In Morocco, especially in the central Middle Atlas region, herbal medicines are an integral part of the lives of the inhabitants. However, the risks associated with this use remain underestimated. This is why the objective of this work is to collect the maximum of information on the toxicological profile of certain medicinal plants of the traditional regional pharmacopoeia.

Methods: The approach consists first of all in exploiting the data collected at the end of an ethnobotanical study carried out in the Central Middle Atlas, among certain practitioners of traditional medicine; indeed, they revealed the use of many plants recognized as toxic in the preparation of their medicinal recipes. Then, in a second stage, a synthesis work is done; it consists in collecting toxicological information published in specialized journals and books, on these toxic plants for medicinal use.

Results: The survey led to the compilation of a list of 22 plants, selected on the basis of their declaration

as toxic by 100% of the respondents. For its part, bibliographic research concerning these plants has confirmed their toxicity; it has also revealed that these plants can affect all the physiological functions of the body and sometimes cause irreversible damage that can be fatal. Furthermore, the comparison of the ethnobotanical use of the inventoried species with the information collected on their respective toxicological profiles has made it possible to see that in several cases, the toxic organ at the level of a given plant is itself that used for imprecise doses, in traditional medication.

Conclusion: In the central Middle Atlas region, many plants used for medicinal purposes are toxic; certainly, their therapeutic virtues are confirmed, but their toxicity requires constant vigilance.

Keywords: Medicinal plant, Toxicity, Traditional medicine, Middle Atlas, Morocco.

Background

Currently, despite the great progress made in the pharmaceutical field, the therapeutic use of plants remains very present in primary health care, especially in developing countries (Tabuti *et al.* 2003). In Morocco, precisely in the central Middle Atlas Mountains, traditional herbal medicine is omnipresent in the life of the local population, due to a combination of historical, geographical and socio-economic factors (Najem *et al.* 2019a). Indeed, the privileged geographical situation makes the area a genetic reservoir of biodiversity rich in medicinal plants; local ancestral knowledge has been enriched over the years thanks to the intermingling of the Amazigh and Arab-Muslim civilizations (Bellakhdar 1997).

However, despite the reputation of phytotherapy, in Morocco as elsewhere, several research studies have reported that many plants for medicinal use have varying degrees of toxicity and sequelae. For example, intoxications recorded by the Antipoison and Pharmacovigilance Center of Morocco (APCM) show that 2.5% of reported cases were due to the ingestion of plants and products recommended by the traditional pharmacopoeia (CAPM 2010).

The risks associated with herbal medicine are increased by false knowledge conveyed by some traditional healers (Najem *et al.* 2018a), as well as by the incorrect use of plants due to a lack of knowledge of the correct method of preparation (infusion, decoction, etc.) or of the method of use (internal or external) (Bruneton 2007). Add to this, the lack of scientific evidence as to the efficacy or otherwise of certain plants and the scarcity or even absence of clinical tests on their side effects and toxicity (Zeggwagh *et al.* 2013). In addition, a plant is considered toxic when it contains one or more

harmful substances capable of exerting a harmful effect on humans or animals, at the level of the cell, the organ or the whole body. As for the seriousness of intoxications linked to phytotherapy, it depends on many factors inherent to the plant itself (intrinsic toxicity), environmental factors, the user subject, the circumstances in which the plant in question is taken (contamination, adulteration, misidentification or interactions with other products, whether or not they are plant-based (extrinsic toxicity) (Drew & Myers 1997, Fournier 1999).

Thus, following ethnobotanical investigations carried out in the central Middle Atlas, several medicinal plants were declared toxic by the practitioners of traditional medicine surveyed (Najem *et al.* 2018a ; Najem *et al.* 2019). Therefore, several questions are raised: has the toxicity of these plants ever been confirmed by scientific research and clinical trials? What is the extent of the risks incurred by the user of

these plants? What are the factors that amplify the risks of intoxication? It is in this context that this work has been designed, the main objective being to provide elements of answers to the questions raised above.

Materials and methods

The study area

The study area is at the center of the Middle Atlas Mountains, rich in renewable natural resources, aquatic, edaphic, flora, fauna and forest (Najem *et al.* 2019a). The climate is of the Mediterranean type with semi-arid, sub-humid and humid bioclimates, and their thermal variants range from cool through cold to even very cold (Martin 1981).

We conducted our fieldwork in El Hajeb in Elhajeb province, Azrou, Ifrane, and Timahdite in Ifrane province, and Khenifra and M'rirt in Khenifra province (Fig. 1).

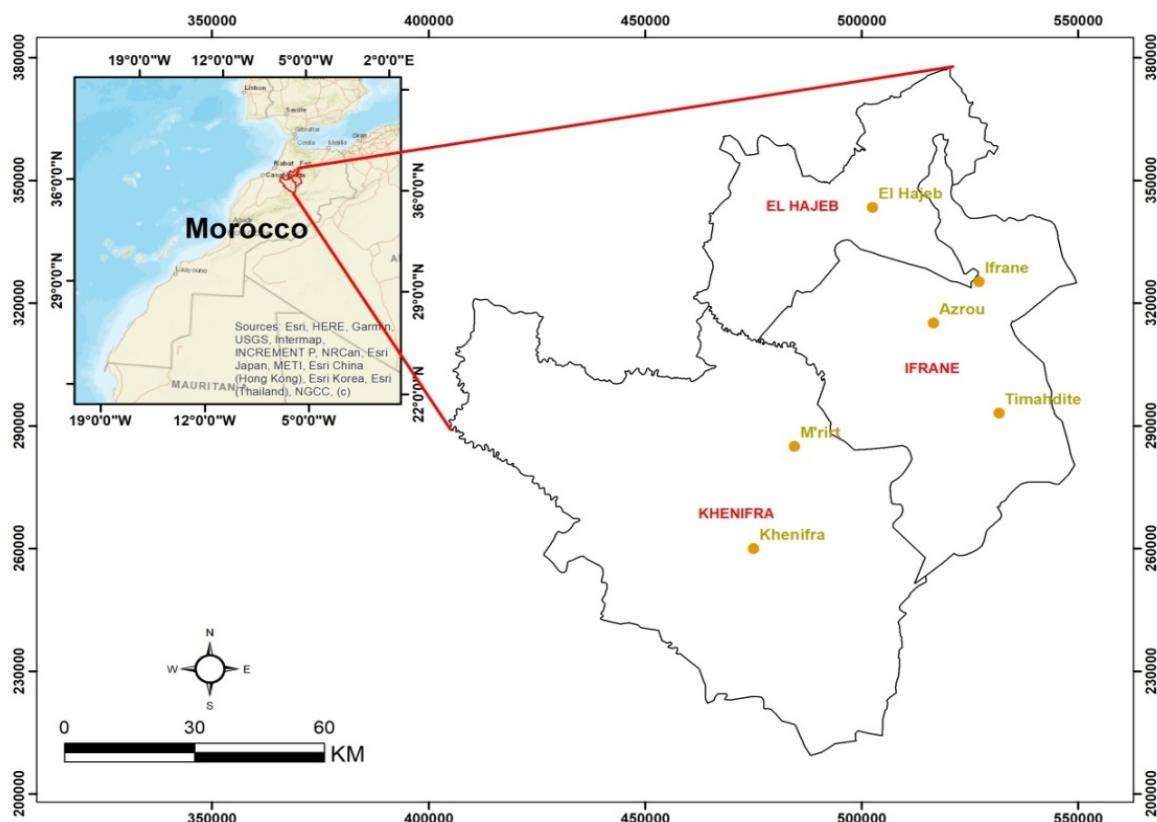


Figure 1. Study area

Research Strategy

The research strategy adopted in this work is based on three essential steps:

The first one consists in exploiting the data of an ethnobotanical study in the central Middle Atlas, carried out by our team among traditional medicine practitioners (herbalists, druggists and traditional practitioners); this study revealed that 83 plants out

of the 123 recorded, were declared toxic by the traditional phytotherapists questioned during the said survey (Najem *et al.* 2019a ; Najem *et al.* 2019c). Also, for some plants, the respondents were unanimous as to their toxicity, while for others, their opinions were divergent.

The second step consists of the analysis of the questionnaire sheets to identify the plants declared

toxic by all the people surveyed; the list of this category of plants is intended for the subsequent stage.

This third stage is devoted to a bibliographical research and the analysis of scientific publications relating to poisoning caused by the plants selected in stage 2. The aim is first to verify the truthfulness of the statements collected during the ethnobotanical survey regarding the toxicity of these plants; then gather as much information as possible about their respective toxicological profiles (toxic organ, toxic principle and dose, symptoms of intoxication/Undesirable effects).

Systematic determination

Each of the medicinal plants selected for the present study was sampled and numbered for taxonomic determination using the three volumes of the practical flora of Morocco (Fennane et al. 1999, Fennane et al. 2007, Fennane et al. 2014).

In addition, the databases: "African Plant Database 2016" (<https://www.villege.ch/musinfo/bd/cjb/africa/recherche.php>) and "The Plant List 2009" (<http://www.theplantlist.org/>) have been consulted in order to comply with the update of the nomenclature of species according to the APG III classification "Angiosperm Phylogeny Group".

Results and discussion

Over the years, practitioners of traditional medicine in the central Middle Atlas have acquired a know-how; originally from a parental and ancestral heritage passed down from one generation to the next, added to their own experience and knowledge. Through their daily contact with plants and contact with consumers, these people have learned to distinguish between plants with toxic effects and those that are harmless. Thus, at the end of the ethnobotanical investigations carried out in five cities of the central Middle Atlas, and after examination of the questionnaire sheets containing the answers collected, 22 plants used in the preparation of medicinal recipes were declared toxic by all the respondents (Table 1: columns A and C; Fig.2).

The analysis of several articles relating to laboratory research and the results of observations and clinical tests carried out, as well as the consultation of certain synthesis works, confirmed the toxicity of the 22 plants inventoried (Table 1: Columns H and K). Their impact on the human and animal organism is diversified; they are responsible for allergic reactions, skin reactions of the photosensitization type and dermatoses and affect different organs and

systems: gastrointestinal tract, liver, kidneys, heart, central nervous system, etc. (Table 1: Column K).

Among the plants inventoried, some are photosensitizing; this is the case of *Ruta montana* (L.) L (Table 1- Column K); photosensitization being the increase in the skin's sensitivity to solar radiation, especially ultraviolet, that occurs after ingestion or contact with this type of plant. These contain phototoxic substances such as acetylenic derivatives, beta-carboline alkaloids, furochromones, lignans and furanocoumarins (Botineau 2011; Wichtl & Anton 2003).

Other plants causing severe dermatosis are respectively *Ruta montana* L., *Nerium oleander* L., *Euphorbia helioscopia* L. and *Urginea maritima* (L.) Baker (Table 1- Column K).

For their part, liver and/or kidney damage due to the plants inventoried are very frequent; their clinical manifestations and degree of severity vary from one species to another. This category includes *Aristolochia paucinervis* Pomel, *Atractylis gummifera* L., *Senecio leucanthemifolius* Poiret, *Heliotropium europaeum* L., *Lepidium sativum* L. and *Ruta montana* (L.) L. (Table 1- Column K). According to statistics carried out in 2010 by the Antipoison and Pharmacovigilance Center of Morocco "APCM", 16% of cases of renal failure were recorded in patients with malignant tumors who used *Aristolochia paucinervis* Pomel during cancer treatment (Benzakour et al. 2011). This same plant has been the cause of many cases of renal failure in Belgium, among women following a traditional slimming treatment containing *Aristolochia paucinervis* Pomel; aristolochic acid caused them complicated interstitial renal fibrosis and cancer of the urinary tract (Vanherweghem 2002).

In the same sense, 16 plants among the 22 identified (73%) are the cause of gastroenteric disorders (Table 1: Column K); the gastrointestinal system is therefore a main target of toxic compounds since it is the first receptor of plant toxins, especially since the frequency of oral administration of the listed plants is very high (90.9%) (Table 1: Column F). We can list *Atractylis gummifera* L., *Nerium Oleander* L., *Heliotropium europaeum* L. and *Euphorbia resinifera* O.Berg. As an example, in Morocco, 461 cases of poisoning by *Atractylis gummifera* L. have been reported by the APCM, with a mortality rate of 24.1% (Bouabid et al. 2019).

Table 1. Summary table of the ethnobotanical use of the 22 selected medicinal plants (columns: C-G) and cumulative data on their toxicity (columns: H-K)

	A Family / Latin names	B Herbarium specimen number	ETHNOBOTANICAL SURVEY RESULTS					INFORMATION COLLECTED FROM THE BIBLIOGRAPHY			
			C Local names	D Used parts	E Dose used	F Route of administration	G Ethnobotanical use	H Toxic part	I Toxic compounds	J Toxic dose / LD ₅₀ / Experimental model	K Symptoms of poisoning / Adverse effects
	Apiaceae										
1	<i>Anethum graveolens</i> L.	2041/IS/N°3 8	Chibt	Fruit	Spoonful	Oral	Gastric disorders	Fruit (Filliat 2012)	Carvone, limonene and furanocoumarins (Filliat 2012)	LD50 values of the aqueous and ethanolic extracts injected intraperitoneally into mice were 3.04 g/kg and 6.98 g/kg respectively (Hosseinzadeh et al. 2002).	Neurotoxic and in the long-term may cause epileptic seizures or convulsions (Aouadhi 2010).
2	<i>Ferula communis</i> L.	2044/IS/N°3 8	Boubal/ Awli	Flowers, Resin	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging	Ophthalmic and traumatological disorders	All plant parts and its resin (Hammiche et al. 2013)	Prenylated coumarins: ferulenol (3-farnesyl-4-hydroxycoumarin), ferprenine and related derivatives (hydroxyferulenol, isoferprenin)(Hammiche et al. 2013)	The oral DL ₅₀ in the mice is 2g/kg (Bnouham et al. 2002)	* Competitive inhibition of vitamin K disrupting the synthesis of coagulation factors (Tlogui & Ruth 1994). * Risk of haemorrhage and abortion for the pregnant woman (Lamnaouer 2014) * Anorexia, diarrhea, hypothermia and weakness (Bnouham et al. 2002)

Ethnobotany Research and Applications

20

	Apocynaceae										
3	<i>Nerium oleander</i> L.	2079/IS/N°3 8	Defla/Ailili	Leaves, Roots, Flowers	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging	Dermatological and pneumological disorders	All plant parts, both green and dry (Chakravarty 1976)	Cardiotonic glycosides, the main one being oleandrin (Al- Farwachi <i>et al.</i> 2008).	10 to 20 leaves in adults, 2 to 3 leaves in children cause serious symptomatology . Ingestion of 0.25 g of dried leaves per kg of body weight would be fatal in 4 to 24 hours in the absence of treatment (Charnot 1945).	* Digestive disorders: nausea, vomiting, abdominal pain, gastroenteritis; * Neurosensory disorders: agitation, obstruction, headache; * Color vision disorders and mydriasis; * Cardiac disorders: disorders of conduction and / or automatism and arrhythmia; * Skin disorders: dermatitis type burn skin (Bakkali <i>et al.</i> 2010, Flesch 2005).
Aristolochiaceae											
4	<i>Aristolochia paucinervis</i> Pomel	81/IS/N°36	Bereztam	Leaves, Roots, Fruits	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging, Massage	Dermatological, urogenital and gastric disorders	All plant parts, especially the root (Bnouham <i>et al.</i> 2006, Rankou <i>et al.</i> 2015)	Aristolochic acid (Bnouham <i>et al.</i> 2006)	* In rats, oral LD50 = 184-203 mg / kg * In mice, intravenous DI50 = 22.4 mg / kg and orally 49- 106 mg / kg (Bnouham <i>et al.</i> 2006)	* Alteration of renal enzymes and nephrotoxicity, * Alteration of liver enzymes and hepatotoxicity * Carcinogenic effects (Bnouham <i>et al.</i> 2006, Rankou <i>et al.</i> 2015).

	Asparagaceae										
5	<i>Urginea maritima</i> (L.) Baker	3502/IS/N°40	Bassila	Leaves, Fruit, Seeds	Pinch	Oral	Traumatological disorders	All plant parts, especially the bulb (Bellakhdar 1997, Hammamouch 1999).	*Cardiotonic glycosides bufadienolides (the most important is Scillaren A) (Hammiche et al. 2013), *Raphides of calcium oxalate (Hammiche et al. 2013).	* In adults, 3 to 5 g of scille powder would be fatal, * In children, the fatal dose is estimated at around 200 to 500 mg of powder (Hammiche et al. 2013).	* Digestive, neurosensory and especially cardiac disorders (Bellakhdar 1997, Hammiche & Azzouz 2013, Hammamouchi 1999). * Dermally, inflammation of the skin (Hammiche et al. 2013).
	Asteraceae										
6	<i>Atractylis gummifera</i> L.	2828/IS/N°40	Addad	Leaves, Root, Flowers	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging	Dermatological, urogenital and dental disorders	All plant parts, especially the root, and in decay, stem, bracts, flower, seed and leaf.(Charnot 1945)	Diterpene glycosides: atractyloside, carboxyatractyloside, parquin, carboxiparquin (Hammiche et al. 2013).	* In the rat, the lethal quantity of the root differs according to the route of administration: 260g orally, 50g intraperitoneally, 10g intramuscularly and 35g subcutaneously (Larabi et al. 2012). * in humans: according to Lefranc, a dose of 100 g of fresh root in milk infusion or taken alone would be fatal for an adult, whereas	* Inhibition of oxidative phosphorylation and Krebs cycle (Daniele et al. 2005), * Digestive disorders: predominantly epigastric abdominal pain associated with iterative vomiting (Georgiou et al. 1988), * Multi-organ involvement whose prognosis is mainly related to the occurrence of fulminant hepatitis and acute renal

									according to Charnot, an individual of 60 kg would be killed by 480 g of root approximately (Ahid <i>et al.</i> 2012)	failure (Hamouda <i>et al.</i> 2004).
7	<i>Echinops spinosus</i> L.	2824/IS/N°40	Chouk Lahmir/Tasskra	Root	Pinch, spoonful	Oral	Dermatological, gastric and dental disorders	Root (Zekkour 2008)	* Quinoleic alkaloids: echinopsin * Flavonoids derived from apigenol and chrysoerol (Boullard 2001)	In rodents, alkaloids have low acute and chronic toxicity, with an LD ₅₀ of 500 to 1500 mg /kg (Horn <i>et al.</i> 2008) * Autonomic dysfunction, effects exciting the nervous system (Boullard 2001) and convulsive (Hmammouchi 1999). * Venous vasoconstriction (Hmammouchi 1999) * Abortive and diuretic effects (Lahsissene <i>et al.</i> 2009).
8	<i>Senecio leucanthemifolius</i> Poiret	770/IS/N°40	Achbat salma	Leaves, Root, Fruit Flowers, Stem	Pinch, spoonful	Oral	Urogenital and gastric disorders	All plant parts (Bhatia <i>et al.</i> 2014)	Senecionine (Cheze <i>et al.</i> 2000) In rats, a dose of 30 mg/kg of Senecionin is lethal (Tu <i>et al.</i> 1988)	Toxic to the liver and causes jaundice, dullness, weakness and even death in a few days (Bhatia <i>et al.</i> 2014).

	Boraginaceae									
9	<i>Heliotropium europaeum</i> L.	2170/IS/N°38	Khaniza ratba	Leaves, Root, Fruit, Stem	Pinch, spoonful	Oral	Urogenital, gastric, dental, ophthalmic, dermatological and cardiac disorders	All plant parts (Al-Qura'n 2005).	Pyrrolizidine alkaloids: heliotrine (Cheeke 1988)	In rats, the oral LD ₅₀ for heliotrine is 300 mg/kg (Anonymous 2001)
Brassicaceae										
10	<i>Diplotaxis harra</i> (Forssk.) Boiss.	202/IS/N°36	Charyat	Leaves, Seeds	Spoonful	Bandaging	Dermatological disorders	The aerial part (Mohammadi et al. 2014)	Not identified	-----
11	<i>Lepidium sativum</i> L.	905/IS/N°36	Hab erchad	Seeds	Pinch, spoonful	Oral	Dermatological, urogenital and pneumological disorders	Seeds (Adam 1999)	Not identified	In rats, orally 10% (w/w) was toxic but not fatal and 50% (w/w) for 6 weeks was lethal (Adam 1999)
										* Diarrhea, general fatigue, dysentery, vertigo, anoxia and spasms (Al-Qura'n 2005) * Hepatotoxicity (Shimshoni et al. 2015)
										In cattle, it causes hemolytic anemia, blindness, pulmonary emphysema and digestive disorders, which may occur separately or in combination (Mohammedi et al. 2014)
										* Entero-hepatonephrotoxicity, * Organ damage accompanied by anemia and leukopenia and correlated with alterations in serum AST and ALT activities and concentrations of total protein, cholesterol, urea and other serum constituents (Adam 1999)

Ethnobotany Research and Applications

24

	Cyperaceae										
12	<i>Cyperus longus L.</i>	3702/IS/N°40	Arouk esaad	Root	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging	Dermatological and neurological disorders	All plant parts (Al-Qura'n 2005)	Not identified	----- Severe diarrhea (Al-Qura'n 2005)	
	Euphorbiaceae										
13	<i>Euphorbia helioscopia L.</i>	1744/IS/N°38	Halib assou/H aliba	Leaves, Stem, Flowers	Pinch	Oral	Urogenital and gastric disorders	*Latex (Bhatia et al.2014). * The aerial part (Schmidt & Evans 1980)	Four esters of 12-deoxyphorbol: 1) 12-deoxyphorbol-13-phenylacetate-20-acetate, 2) 12-deoxyphorbol-13-dodecdenoate-20-acetate, 3) 12-deoxyphorbol-13-[2-methyl-cis-2-butenoate] -20-acetate, 4) 12-Deoxyphorbol-13-[2-methyl-cis-2-butenoate] 12-deoxyphorbol-13-dodecdienoate-20-acetate(Schmidt & Evans 1980).	Irritant doses 50% (ID50) using mice : 5) ID50= 0.038µg 6) ID50= 0.12µg 7) ID50= 3.09µg 8) ID50= 0.72µg (Schmidt & Evans 1980)	* Latex contact causes skin irritation or acute inflammation in humans and livestock. In severe cases, phlyctenes can also result. * The consumption of the plant as a whole or latex causes a burning sensation and a foam in the mouth and throat, a purge and a weakness (Bhatia et al. 2014).
14	<i>Euphorbia resinifera</i> O.Berg	1727/IS/N°38	Louban maghribi / Zekkoum	Resin	Pinch, spoonful	Bandaging, Massage	Dermatological, traumatological and ophthalmic disorders	Latex (oilabiya et al. 2013)	Diterpene compounds: Resiniferatoxin (oilabiya et al. 2013)	Toxic dose is 0.5g of latex (oilabiya et al. 2013)	* Inflammation of the mucous membranes of the digestive tract with gastroenteritis. * In high doses, it causes a generalized gastrointestinal inflammation with

										gastrointestinal ulcers, arrhythmia, convulsions, hematuria and in the most serious cases, death by asphyxiation (oilabiya <i>et al.</i> 2013)	
	Lamiaceae										
15	<i>Hyssopus officinalis</i> L.	2449/IS/N°3 8	Azoufa yabsa	Leaves, Fruit, Flowers	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging	Urogenital, gastric, dermatological, pneumological and dental disorders	Essential oil of the aerial part (Fathiazad <i>et al.</i> 2011)	Pinocamphone and isopinocamphone (Tisserand & Young 2014)	In rats, the toxic dose is 130mg/kg (Tisserand & Young 2014)	* Epileptic seizures (Fathiazad <i>et al.</i> 2011) * Risk of convulsions * Hypertension, rapid heart rate and many chronic contractions (Tisserand & Young 2014)
16	Plantaginaceae <i>Digitalis mauritanica</i> (Humbert & Maire) Ivaina	2605/IS/N°3 8	Addabi	Leaf	Pinch	Oral	Cardiac disorders	All plant parts, especially the seeds and leaves (Flesch 2005)	*Anthraquinones * Cardiotonic glycosides or cardenolides (Digitoxin, digoxin) *Irritating saponins (Flesch 2005, Nelson <i>et al.</i> 2007)	In cats, orally, LD50 = 244 ± 11.4 mg/kg (White 1955)	* Digestive disorders: nausea and vomiting, * Neurosensory disorders: obnubilation, visual disturbances with dyschromatopsi a (yellow vision) or colored halos, * Cardiac disorders: disorders of

										conduction and / or automatism. * Hyperkalemia: severity factor of this intoxication (Flesch 2005).
	Ranunculaceae									
17	<i>Delphinium staphisagria</i> L.	93/IS/N°36	Habat rass	Seeds	Pinch	Oral, Bandaging	Gastric, dermatological and dental disorders	Seeds (Benkhnig ue et al.2011)	Diterpenoid alkaloids (Díaz et al. 2000): Staphidine, Staphimine, Delphinine and Delphidine (Faridi 2014).	* In mice, the LD ₅₀ of the aqueous and ethanolic extract of the seeds is of the order of 300 mg/kg, the alkaloid extract is more toxic LD ₅₀ = 200 mg/kg (Faridi et al. 2014), * In humans, two teaspoonfuls of seed powder are toxic (Benkhnigue et al. 2011). * The addict has a state of excitation with spasms and convulsions, a mydriasis, incoordination evolving into generalized paralysis, * Digestive, cardiac and pulmonary signs can be observed (Zekkour 2008)
	Rutaceae									
18	<i>Ruta montana</i> (L.) L.	1815/IS/N°38	Lfigel / Awermi	Leaves, Flowers, Root, Stem	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging, Massage	Gastric, dermatological, dental, pneumological, urogenital, traumatological and neurological disorders	All plant parts (Hammiche et al.2013)	Coumarins: furanocoumarins (Masri et al. 2015), alkaloids and flavonoids (Hammiche et al. 2013)	* Acute oral toxicity in mice is caused by 12 g/kg. * Chronic oral toxicity in rats is caused by 100, 300, 600 mg/kg (Merghem et al. 2013) * Dermal disorders: furanocoumarins are phototoxic, they induce acute dermatitis (Masri et al. 2015). * Action on reproduction: embryotoxicity, * Mutagenic and carcinogenic activities (Hammiche et al. 2013).

									* Digestive disorders: pain, vomiting, hypersalivation, * Neurological disorders, * Renal and hepatic insufficiency that may lead to death (Najem et al. 2018a, Seak & Lin 2007).
	Solanaceae								
19	<i>Atropa belladonna</i> L.	2124/IS/N°3 8	Zbib lidür /Adil wuchchen	Leaves, Fruit, Root, Flowers	Pinch, spoonful	Oral	Gastric and ophthalmic disorders	The most active organs are the roots, but all plant parts contain active ingredients at various concentrations (Goullié et al. 2004). Belladonna leaves also contain a small amount of a coumarin "scopolotol" (Goullié et al. 2004).	The concentration of alkaloids is between 0.3% and 1% of dry plant; Atropine and L-hyoscyamine represent 90 to 95% of the total alkaloids and scopolamine 5 to 10%. There are also some minor alkaloids derived from tropane. * In children, it is assumed that the toxic dose - even lethal - is above 2 berries (1 to 2 mg of atropine in a bay, the death being possible for doses of 0.2 mg / kg). * In adults, the consumption of more than 10 berries leads to serious intoxication. * For atropine, the lethal dose in adults is greater than 10 mg. It is also worth mentioning the strong individual sensitivity to atropine (Goullié et al. 2004). * Parasympatholytic action competitively and reversibly inhibiting the binding of acetylcholine to the peripheral and central muscarinic receptors, with consequent sympathomimetic or atropinic effects, * vomiting, dry mouth, mydriasis, tachycardia, hyperthermia, confusion, delirium, convulsions, coma and respiratory depression (Flesch 2012).

20	<i>Solanum sodomeum</i> L.	2107/IS/N°3 8	Lhadja	Fruit	Pinch	Oral, Bandaging	Urogenital and dermatological disorders	The most active organs are the roots, but all plant parts contain active ingredients at various concentrations (Goullié et al. 2004).	The concentration of alkaloids is between 0.3% and 1% of dry plant; Atropine and L-hyoscyamine represent 90 to 95% of the total alkaloids and scopolamine 5 to 10%. There are also some minor alkaloids derived from tropane. Belladonna leaves also contain a small amount of a coumarin "scopoletol" (Goullié et al. 2004).	* In children, it is assumed that the toxic dose - even lethal - is above 2 berries (1 to 2 mg of atropine in a bay, the death being possible for doses of 0.2 mg / kg). * In adults, the consumption of more than 10 berries leads to serious intoxication. * For atropine, the lethal dose in adults is greater than 10 mg. It is also worth mentioning the strong individual sensitivity to atropine (Goullié et al. 2004).	* Parasympatholytic action competitively and reversibly inhibiting the binding of acetylcholine to the peripheral and central muscarinic receptors, with consequent sympathomimetic or atropinic effects, * vomiting, dry mouth, mydriasis, tachycardia, hyperthermia, confusion, delirium, convulsions, coma and respiratory depression (Flesch 2012).
Thymelaeaceae											
21	<i>Daphne gnidium</i> L.	1667/IS/N°3 8	Alezzâz	Leaves	Pinch	Oral, Bandaging	Dental and dermatological disorders	All plant parts are irritating especially the fruits (Lahsissene et al. 2009).	Daphnetoxin (bark) and mezerein (seeds)(Bruneton 2009).	* 1 to 2 fruits in the child cause a marked symptomatology , * Ingestion of 12 fruits is considered a lethal dose in adults (Lahsissene et al. 2009).	Headache, chills, pallor, dilated pupils, swelling of the mouth and lips, swallowing difficulty, diarrhea and digestive spasms, seizures, lung disorders (Bellakhdar

										1997, Bnouham <i>et al.</i> 2002, Bnouham <i>et al.</i> 2006).	
	Zygophyllaceae										
22	<i>Peganum harmala</i> L.	422/IS/N°38	Lharmel	Root, Seeds	Pinch, spoonful	Oral, Bandaging, Massage	Urogenital, gastric, dental, ophthalmic, dermatological, traumatic and cardiac disorders	The whole plant is toxic, the toxic principles are much more concentrat- ed in the seed, then in the root and the leaf and finally in the stem (Frison <i>et al.</i> 2008)	The major alkaloids: harmine, harmane, harmaline, harmalol and harmol. The harmaline which represents 2/3 of total alkaloids from seed is two times more toxic than harmine (Hammiche <i>et al.</i> 2013)	* Hallucinations and vomiting are observed following the consumption of a quantity of seeds higher than 2.5g (teaspoon) (Ben Salah <i>et al.</i> 1986) * Internally, the harmaline induces in Man psycho-mimetic effects at a dose of 4 mg/kg (Brimblecombe 1973).	The plant has cytotoxic, genotoxic and fetotoxic properties. The alkaloids of the plant cause excitations of the central nervous system that evolve into violent tremors and chronic convulsions accompanied by abdominal pain and vomiting. In high doses, there is progressive paralysis and bradycardia (Achour <i>et al.</i> 2012)

Finally, with regard to nervous system disorders, several plants are implicated; these are *Anethum graveolens* L., *Nerium Oleander* L., *Echinops spinosus* L., *Heliotropium europaeum* L., *Delphinium staphisagria* L., *Digitalis mauritanica* (Humbert & Maire), *Atropa belladonna* L. and *Solanum sodomeum* L. The disorders are manifested by epileptic seizures, hallucinations, convulsions, headaches... (Table 1- Column K).

Moreover, it appears that some plants only target a single organ or system; this is the case of *Anethum graveolens* L., *Cyperus longus* L. and *Senecio leucanthemifolius* Poiret., which affect the nervous, entero-gastric and hepatorenal systems respectively; on the other hand, other plants such as *Nerium oleander* L., *Ruta montana* (L.) L. and *Urginea maritima* (L.) Baker affect several organs at the same time (Table 1: Column K).

On the other hand, research devoted to the chemical identification of the active ingredients of toxic plants has revealed their extreme diversity both in terms of molecular structure and biological impacts. The most dangerous are mainly alkaloids, cardiotonic heterosides, terpenoids of essential oils, followed by quinones, saponosides, furanocoumarins, glucosinolates, polyines and calcium oxalates (Alison & Paul 2008). For their part, the data collected on the 22 plants selected for the present study revealed that they contain toxic principles belonging to one or other of the above-mentioned classes; only the toxic principles of *Diplotaxis harra* (Forssk.) Boiss., *Lepidium sativum* L. and *Cyperus longus* L. have not yet been identified (Table 1- Column I).

Another risk factor of these toxic plants for medicinal use is related to the part of the plant used in therapy; from Table 1 (columns D and H), it appears that in the majority of cases, the part or parts of the plant prescribed in the recipes of traditional phytotherapists are those confirmed toxic by laboratory work and clinical trials; more serious, for 13 species out of the 22 inventoried, intoxication seems unavoidable since the toxicity is general and concerns all organs of the plant (Table 1- Columns D and H).

Therefore, the toxic compounds are distributed throughout the plant or preferably in one or more of its organs (root, berries, leaves, etc.), the concentrations may be equal or different depending on the organ (Najem et al. 2018b). Thus, the root is the most toxic part in *Aristolochia paucinervis* Pomel, *Atractylis gummifera* L. and *Atropa belladonna* L., while the toxic compounds are mainly concentrated in the seeds in *Digitalis mauritanica* (Humbert &

Maire) and *Peganum harmala* L., and in the fruit in *Solanum sodomeum* L. and *Daphne gnidium* L.

In addition, concentrations of toxic compounds may vary according to the stage of development of the plant; they may be highest at the beginning of vegetation, or at flowering or at the end of growth (Aouadhi 2010). This is for example the case of the fruits of *Solanum sodomeum* L. which are very toxic, especially before maturity (Lahsissene et al. 2009).

On the other hand, the effectiveness and success of a remedy depends strongly on the dose used and the frequency of use; overdosing is dangerous even for non-toxic plants and synthetic drugs. However, according to the ethnobotanical survey, traditional medicine practitioners recommend random doses "pinch or spoon" that can be used for varying lengths of time (Table 1:Column E); therefore, the risk of intoxication is very likely.

It is then imperative to know the useful dose acting without causing metabolic disorder, even if it is sometimes difficult with natural substances especially when it is the totality of the active ingredients which confers to a plant its activity and its clinical effectiveness "Notion of totum" and not an isolated compound (Bone & Mills 2013).

In addition, the nuisance of herbal remedies also depends on extrinsic factors linked to consumers, such as age, genetics, physiological state and concomitant diseases (Zeggwagh et al. 2013). In addition, the nuisance of herbal remedies also depends on extrinsic factors linked to consumers, such as age, genetics, physiological state and concomitant diseases (Najem et al. 2019b). So the following dilemma comes up: why use these plants if they are toxic?

On the one hand, the practitioners of traditional medicine in the central Middle Atlas affirmed the effectiveness of the 22 plants selected, in the treatment of various affections (Table 1- Column G); their therapeutic virtues being due to their richness in compounds endowed with various biological activities (El Atki et al. 2019). For example, *Ruta montana* (L.) L. has a very high use value in the study area (Najem et al. 2019c), it is recommended in the treatment of various ailments, gastric, dermatological, dental, pneumological, urogenital, traumatological and neurological. On the other hand, the toxicity of these plants is affirmed by the respondents themselves and is confirmed by the research work consulted on them.

Except that, the traditional middle-atlassic, even Moroccan pharmacopoeia, are not the only ones

concerned by this dilemma; since antiquity, the mandrake "*Mandragora officinarum L.*", a species most famous for its poisonous arsenal, was used by the Greeks and the Romans as sedative, soporific and analgesic (Quentin-Leclercq 2002). Similarly, several highly toxic plants have demonstrated their effectiveness in the treatment of certain serious diseases; the colchicum "*Colchicum autumnale L.*" and the foxglove "*Digitalis purpurea L.*" were very useful in the treatment of heart failure (Bnouham et al. 2002) and the leaves of the common yew "*Taxus baccata L.*" have demonstrated their activity against cancerous diseases (Quentin-Leclercq 2002). Also, the list of plants for medicinal use implicated throughout history in criminal cases of "murder, revenge, abortion, aggressive witchcraft ..." is quite long; in the Mediterranean region we can cite: poppy, belladonna, the sleeping cockerel, staphysaire, the great hemlock, harmel, castor, croton, redoul, colchicum, scille, fetid anagyre... (Hammiche et al. 2013).

Similarly, in China, where more than 7,000 plants are used in the preparation of traditional remedies, numerous intoxications have occurred, and their seriousness is accentuated by the fact that the remedies used are multi-component (Efferth & Kaina 2011); therapeutic formulas include up to 20 herbs (Shaw 2010). However, the majority of research conducted on the toxicology or efficacy of Chinese plants has focused on isolated plants, which does not reflect the reality of their use in practice (Wang et al. 2009).

However, if many toxic plants are not prohibited and continue to be solicited for their medicinal virtues, it is because in many cases, the safety or toxicity of several of them is conditioned by the mode of use. Examples in this sense abound in the Chinese Pharmacopoeia; the roots of some species of *Aconitum* are qualified as an official source of medicines (Shaw 2010) despite their richness in highly toxic C19-diterpenoid alkaloids (aconitine, mesaconitine and hypaconitine) (Chan 2009). They are used in the treatment of a variety of diseases ranging from rheumatoid arthritis, collapse, gastroenteritis to bronchial asthma (Chan 2009). For these species, the method of preparation is decisive, since boiling of the roots hydrolyses the alkaloids, thus reducing the aconitine content by about 90 %, and the products of hydrolysis (benzylaconine and aconine) are less toxic than aconitine itself (Chan 2009). On the other hand, the addition of *Pinellia ternata* (Thunb. ex Murray) Makino., when the pH is low, inhibits the hydrolysis of these alkaloids, thus preventing detoxification (Liu et al. 2008).

The mode of use also conditions the safety or toxicity of *Xanthium sibiricum L.* species recommended to treat sinusitis, headaches due to sinus congestion, urticaria and arthritis; thus, the roasting of its fruit reduces the content of atractyloside and other derivatives responsible for its toxic effect, with the formation of less toxic aglycones (Obatomi & Bach 1998). However, if misused, this plant causes undesirable effects such as jaundice, hepatomegaly, oedema, oliguria, hematuria, tonic-clonic crises, respiratory and circulatory insufficiency (Zhu 1998). Furthermore, apart from the method of preparation, toxicity is related to the dose used and the duration of use; this is what is implicated in the case of *Ephedra sinica* Stapf. rich in ephedrine alkaloids and recommended for the treatment of asthma, cough and wheezing (Chen & Chen 2001).

Extrapolating a similar analysis to the 22 plants in the present study, it is evident that the dose and duration of treatment is an essential parameter that deserves much attention in order to prevent intoxication. Next, with the exception of *Daphne gnidium L.* (21) and *Hyssopus officinalis L.* (15) for which the parts for therapeutic use are not those involved in cases of intoxication, the other plants inventoried are divided into a category where the whole plant is toxic (2,3,4,5,6,9,10,12,13,16,18,19,20 22) and therefore including the part used in phytotherapy, and a second group where the toxic part is itself the one involved in the medicinal recipe (1, 7,8,11, 14, 17). In this case, research must be done to verify the appropriateness of the preparation methods used in traditional therapy and their ability or not to reduce the toxicity of the form in which a given plant is administered. Also, further research should be directed towards the timing of the use of an organ in therapy; for example, for *Solanum sodomeum L.*, the fruit should not be used before maturity for less toxicity.

Conclusions

In the central Middle Atlas region, socio-economic conditions make the therapeutic use of plants a necessity more than an enthusiasm for what is natural, especially since the region's flora is one of the richest in Morocco. While many plants have proven their beneficial effects on human health, however, many are potentially toxic or even deadly. In the present study, the toxicity of the 22 medicinal plants declared toxic by all the practitioners of traditional medicine surveyed in the study area was confirmed by various publications reporting the results of clinical trials and laboratory work devoted in particular to the highlight toxic active ingredients and symptoms of poisoning

However, the fact that these traditional medicine practitioners are aware of the harmfulness of these plants is already a positive point; it remains to investigate how to get around the risk of poisoning since the prohibition of the use of these plants is difficult and even impossible. This then calls for the involvement of specialists, particularly in pharmacology, and the conduct of clinical tests, on the one hand, to remove any ambiguity on the prescriptions of these plants with regard to the quality and quantity of their active ingredients; on the other hand, to improve all the parameters that would secure the medicinal use of plants, namely, the method of preparation, the mode of administration, the part used, the dosage and the stage of harvest of the plant. In all cases, regulation of the aromatic and medicinal plants sector is mandatory and vigilance is required.

In short, the expected aim is two-fold: to enhance the value of traditional pharmacopoeia and to protect users and consumers.

Declarations

List of abbreviations:Not applicable.

Ethics approval and consent to participate:All participants gave their prior consent knowing the reason for the study.

Consent for publication:Not applicable.

Availability of data and materials:The data was not deposited in public repositories.

Competing interests:The authors do not have any competing interests.

Funding:This research did not receive funding.

Authors' contributions:**MN:**Designed the work, performed the fieldwork, analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript; **LB:**Analyzed literature sources; **EB & JI:**Analyzed and interpreted the data; **LN:**Designed and supervised the work, improved the manuscript.

Acknowledgements

At the end of this work, we would like to thank the traditional medicine practitioners in the study area for the time, availability and all the information provided.

Ouvrages cités

Literature Cited

Achour S, Rhalem N, Khattabi A, Lofti H, Mokhtari A, Soulaymani A, Turcant A, Soulaymani Bencheikh R. 2012. L'intoxication au *Peganum harmala* L. au Maroc: à propos de 200 cas. Therapie 67:53-58.

Adam SE. 1999. Effects of various levels of dietary *Lepidium sativum* L. seeds in rats American Journal of Chinese Medicine 27:397-405.

Ahid S, Ait El Cadi M, Meddah B, Cherrah Y. 2012. *Atractylis gummifera*:de l'intoxication aux méthodes analytiques. Ann Biol Clin 70:263-268.

Al-Farwachi MI, Rhaymah MS, Al-Badrani BA. 2008. Acute toxicity of *Nerium oleander* aqueous leaf extract in rabbits. Iraqi Journal of Veterinary Sciences 22:1-4.

Al-Qura'n S. 2005. Ethnobotanical survey of folk toxic plants in southern part of Jordan. Toxicon 46:119–129.

Alison J, Paul D. 2008. Toxicologie d'urgence. 1ère édition, Elsevier/Masson.

Anonymous. 2001. Pyrrolizidine alkaloids in food:A toxicological review and risk assessment. Australia New Zealand Food Authority 2:1-16.

Aouadhi S. 2010. Atlas des risques de la phytothérapie rationnelle à l'étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. faculté de médecine de Tunis.

Bakkali H, Ababou K, Nassim Sabah T, Moussaoui A, Ennouhi A, Fouadi FZ, Siah S, Ihrai H. 2010. Les brûlures chimiques par le laurier rose. Annals of Burns and Fire Disasters 23:128-130.

Bellakhdar J. 1997. La pharmacopée marocaine traditionnelle, médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Editions Le Fennec, Ibis Press, Maroc, Casablanca.

Ben Salah N, Amamou M, Jerbi Z, Ben Salah F, Yacoub M. 1986. Un cas de surdosage en *Peganum harmala* L. Journal de toxicologie clinique et expérimentale 6:319-322.

Benkhnigue O, Zidane L, Fadli M, Elyacoubi H, Rochdi A, Douira A. 2011. Étude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). Acta Botanica Barcinonensis 53:191-216.

Benzakour G, Benkirane N, Amrani M, Oudghiri M. 2011. Immunostimulatory potential of *Aristolochia longa* L. induced toxicity on liver, intestine and kidney in mice. Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences 3:214-222.

Bhatia H, Manhas RK, Kumar K, Magotra R. 2014. Traditional knowledge on poisonous plants of Udhampur district of Jammu and Kashmir, India. Journal of Ethnopharmacology. 152:207–216.

Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Ziyyat A. 2002. Ethnopharmacology Forum Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. Int J Diabetes & Metabolism. 10:33-50.

- Bnouham M, Merhfour FZ, Elachoui M, Legssyer A, Mekhfi H, Lamnaouer D, Ziyyat A. 2006. Toxic effects of some medicinal plants used in Moroccan traditional medicine. *Moroccan Journal of Biology* 2:21-30.
- Bone K, Mills S. 2013. Principles and Practice of Phytotherapy:Modern Herbal Medicine. 2nd Edition. Elsevier Health Sciences, Edinburgh, Uk.
- Botineau M. 2011. Guide des plantes toxiques et allergisantes. collection des guides des fous de nature, France, Paris.
- Bouabid K, Lamchouri F, Hamid T, Faouzi M. 2019. Inventory of poisonings and toxicological studies carried out on *Atractylis gummifera* L.:A review. *Plant Science Today* 6:457-464.
- Boullard B. 2001. Plantes médicinales du monde. Croyances et réalités. Edition ESTEM, France, Paris.
- Brimblecombe RW. 1973. Psychotomimetic drugs:biochemistry and pharmacology. *Advances in Drug Research* 7:165-206.
- Bruneton J., 2007. Plantes toxiques:végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. 3ème édition Lavoisier, France, Paris.
- Bruneton J., 2009. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. (4e ed.). Lavoisier, France, Paris.
- CAPM, 2010. Centre AntiPoison Maroc (<http://www.sante.gov.ma/Hebergements/capm/Presentation.html>)
- Chakravarty HL. 1976. Plant wealth of Iraq. In A dictionary of Economic plants "Botany Directory". Ministry of Agriculture and Agrarian Reform, Iraq, Baghdad.
- Cham BE, Meares HM. 1987. Glycoalkaloides from *Solanum sodomeum* are effective in the treatment of skin cancers in man. *Cancer Letters* 36:111-118.
- Chan T.Y.K. 2009. Aconite poisoning. *Clin Toxicol* 47:279–285
- Charnot A., 1945. La toxicologie au Maroc. Mémoires de la société des sciences naturelles du Maroc, Maroc.
- Cheeke PR. 1988. Toxicity and Metabolism of Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Animal Science* 66:2343–2350.
- Chen J, Chen T. 2001. Chinese medical herbology and pharmacology. Art of Medicine Press, Inc., California.
- Cheze M, Gaillard Y, Pépin G. 2000. Analytical answer to poisoning by plant material. *Annales de Toxicologie Analytique* 12:307-314.
- Daniele C, Dahamna S, Firuzi O, Sekfali N, Saso L, Mazzanti G. 2005. *Atractylis gummifera* L. poisoning:an ethnopharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology* 97:175-181.
- Díaz JG, Ruiz JG, De La Fuente G. 2000. Alkaloids from *Delphinium staphisagria*. *Journal of Natural Products Prod* 63:1136-1139.
- Drew A.K, Myers S.P. 1997. Safety issues in herbal medicine:implications for the health professions. *Med. J. Aust.* 166:538–541.
- Efferth T, Kaina B. 2011. Toxicities by Herbal Medicines with Emphasis to Traditional Chinese Medicine. *Current Drug Metabolism* 12:989-996.
- El Atki Y, Aouam I, El Kamari F, Taroq A, Lyoussi B, Oumokhtar B, Abdellaoui A. 2019. Phytochemistry, antioxidant and antibacterial activities of two Moroccan *Teucrium polium* L. subspecies: Preventive approach against nosocomial infections. *Arabian Journal of Chemistry* 1-9.
- Faridi B. 2014. Phytochimie, toxicité aigue et activités pharmacologiques des graines de *Delphinium staphysagria*. Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Maroc, Rabat.
- Faridi B, Zellou A, Touati D, Alaoui K, Cherrah Y. 2014. Toxicité aiguë et activité anti-inflammatoire des graines de *Delphinium staphysagria*. *Phytothérapie* 12:175–180.
- Fathiazad F, Mazandarani M, Hamedeyazdan S. 2011. Phytochemical analysis and antioxidant activity of *Hyssopus officinalis* L. from Iran. *Advances in Pharmacy Buletin*. 1:63-67.
- Fennane M, Ibn Tattou M, El Oulaidi J. 2014. Flore pratique du Maroc. Vol 3,Travaux Institut Scientifique. Sér. Botanique N° 40, Rabat, Maroc.
- Fennane M, Ibn Tattou M, Mathez J, Ouyahya A, El Oulaidi J. 1999. Flore pratique du Maroc. vol 1, Travaux Institut Scientifique, Sér. Botanique N° 36, Rabat, Maroc.
- Fennane M, Ibn Tattou M, Ouyahya A, El Oulaidi J. 2007. Flore pratique du Maroc. Vol 2, Travaux Institut Scientifique, Sér. Botanique N° 38, Rabat, Maroc.
- Filliat P. 2012. Les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestifs. Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble. France, Grenoble.

- Flesch F. 2005. Intoxications d'origine végétale. EMC-Médecine 2:532-546.
- Flesch F. 2012. Plantes toxiques: les dangers du retour à la nature. Réanimation 21:525-532.
- Fournier P. 1999. Les Plantes médicinales. Collection Agronomie, Médecine, Vol 3, (Réédition) Lechevalier, France, Paris.
- Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD. 2008. A case of beta-carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. Forensic Science International 6:37-43.
- Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. 1988. Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera* L. Journal of Toxicology. Clinical Toxicology 26:487-493.
- Goullié J, Pépin G, Dumestre Toulet V, Lacroix C. 2004. Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes: belladone, datura, jusquiaime, mandragore. Annales de Toxicologie Analytique XVI:22-35.
- Hammiche V, Azzouz M. 2013. Les rues: ethnobotanique, phytopharmacologie et toxicité. Phytothérapie 11:22-30.
- Hammiche V, Merad R, Azzouz M. 2013. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Springer-Verlag, France, Paris.
- Hamouda C, Hédhili H, Ben Salah N, Zhioua M, Amamou M. 2004. A review of acute poisoning from *Atractylis gummifera* L.. Vet Human Toxicol 46:144-117.
- Hmammouchi M. 1999. Les plantes médicinales et aromatiques marocaines. Utilisations, biologie, écologie, chimie, pharmacologie, toxicologie. Imprimerie de Fédala, Mohammedia, Maroc.
- Horn G, Kupfer A, Kalbitz J, Gerdelbrach H, Kluge H, Eder K, Dräger B. 2008. Great globe thistle fruit (*Echinops sphaerocephalus* L.), a potential new oil crop. European Journal of Lipid Science and Technology 110:662-667.
- Hosseinzadeh H, Karimi GR, Ameri M. 2002. Effects of *Anethum graveolens* L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice. BMC Pharmacology 2:1-21.
- Lahissene H, Kahouadj A, Tijane M, Hseini S. 2009 Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaér (Maroc occidental). Lejeunia, Revue de Botanique 186:1-22.
- Lamnaouer D. 2014. *Ferula communis* L. A Guide to Medicinal Plants in North Africa. Málaga, Spain.
- Larabi IS, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, Alimir B. 2012. Déterminations des teneurs en atractyloside dans les racines d'*Atractylis gummifera* L. provenant de six régions d'Algérie. Annals of Toxicology 24:81-86.
- Liu W, Song F, Liu Z, Liu S. 2008. The chemical study on combination taboo of Radix Aconiti and Pinellia Tuber. Huaxue Tongbao 71:435-438.
- Martin J. 1981. Le Moyen-Atlas Central: étude géomorphologique. Editions du Service Géologique de Maroc. Maroc, Rabat.
- Masri W, Belwaer I, Khelifi F, Nouiou A, Ben salah D, Amira D, Hedhili A. 2015. A propos d'un cas d'intoxication aigüe par *Ruta montana*. Phytotherapie 13:36-38.
- Merghem M, Dahamna S, Rezzagui A, Boussahel S, Belguet A, Dehimi K, Harzallah D. 2013. Acute and chronic toxicity of aqueous extract of *Ruta montana* L. in rodents. Pharmacognosy Communications 3:50-57.
- Mohammedi D, Mohammedi S, Keck G. 2014. Principales intoxications végétales chez les ruminants en zone méditerranéenne. Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux 67:163-171.
- Najem M, Belaidi R, Bouiamrine EH, Ibijbijen J, Nassiri L. 2018b. La rue de montagne « *Ruta montana* L. »: Usages en pharmacopée traditionnelle au Moyen Atlas central et risques de toxicité. Proceedings BIOSUNE'1 62-66.
- Najem M, Belaidi R, Harouak H, Bouiamrine E.H, Ibijbijen J, Nassiri L. 2018c. Occurrence de plantes toxiques en phytothérapie traditionnelle dans la région du Moyen Atlas central Maroc. Journal of Animal & Plant Sciences 35:5651-5673.
- Najem M, Belaidi R, Slimani I, Bouiamrine E.H, Ibijbijen J, Nassiri L. 2018a. Pharmacopée traditionnelle de la région de Zerhoun - Maroc - : connaissances ancestrales et risques de toxicité. International Journals of Biological and Chemical Science 12:2797-2807.
- Najem M, Daoudi A, Bouiamrine E.H, Ibijbijen J, Nassiri L. 2019a. Biodiversity of poisonous medicinal plants solicited in the traditional phytotherapy of the central Middle Atlas - Morocco. Ethnobotany Research & Applications 18:1-23.
- Najem M, Ibijbijen J, Nassiri L. 2019c. Quantitative Ethnobotanical Study of Poisonous Medicinal Plants used in the Traditional Pharmacopoeia of the Central Middle Atlas Region: Morocco. Ethnobotany Research & Applications 18:1-17.

- Najem M, Nassiri L, Daoudi A. 2019b. Plantes médicinales au Moyen Atlas central entre thérapie et toxicité. Editions universitaires européennes, Riga, Latvia, European Union.
- Nelson LS, Shih RD, Balick MJ. 2007. Handbook of Poisonous and Injurious Plants. Second Edition. Springer US.
- Obatomi DK, Bach PH. 1998. Biochemistry and toxicology of the diterpenoid glycoside atractyloside. *Food Chem Toxicol* 36:335–346.
- Oilabiya L, Hami H, Soulaymani A, Rhalem N, Ouammi L, Benali D, Mokhtari A, Soulaymani R. 2013. Poisoning by plants in the Taza-Al Hoceima-Taounate region in Morocco. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research Series B: Biological Sciences* 56:23-28.
- Quentin-Leclercq J. 2002. Le voyage insolite de la plante au médicament. *Journal de Pharmacie de Belgique* 57:11-20.
- Rankou H, Ouhammou A, Taleb M, Martin G. 2015. *Aristolochia paucinervis*. The IUCN Red List of Threatened Species.
- Schmidt RJ, Evans FJ. 1980. Skin irritants of the sun spurge (*Euphorbia helioscopia* L.). *Contact dermatitis* 6:204-210.
- Seak CJ, Lin CC. 2007. *Ruta graveolens* intoxication. *Clinical Toxicology (Phila)* 45:173-175.
- Shaw D. 2010. Toxicological Risks of Chinese Herbs. *Planta Medica* 76:2012-2018.
- Shimshoni JA, Mulder PPJ, Bouznach A, Edery N, Pasval I, Barel S, Abd-El Khaliq M, Perl S. 2015. Heliotropium europaeum Poisoning in Cattle and Analysis of Its Pyrrolizidine Alkaloid Profile. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63:1664-1672.
- Tabuti JRS, Lye KA, Dhillon SS. 2003. Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda:plants, use and administration. *Journal of Ethnopharmacology* 88:19-44.
- Tisserand R, Young R. 2014. Essential Oil Safety. (Second Edition). Churchill Livingstone, Hove, UK.
- Tligui N, Ruth GR. 1994. *Ferula communis* variety *brevifolia* intoxication of sheep. *American Journal of Veterinary Research* 55:1564-1569.
- Tu Z, Konno C, Soejarto D, Waller D, Bingel A, Molyneux R, Edgar J, Cordell G, Fong H. 1988. Identification of Senecionine and Senecionine N-Oxide as Antifertility Constituents in *Senecio vulgaris*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 77:461-463.
- Vanherweghem J.L. 2002. Urémie chronique et cancer des voies urinaires secondaires à la prise d'extraits végétaux utilisés en phytothérapie chinoise. *Médecine sciences* 18:1095–1101.
- Wang J, Van der Heijden R, Spruit S, Hankemeier T, Chan K, Van der Greef J, Xu G, Wang M. 2009. Quality and safety of Chinese herbal medicines guided by a systems biology perspective. *Journal Ethnopharmacology* 126:31-41.
- White WF. 1955. Absorption of orally administered cardiac glycosides in cats. *Journal of the American Pharmaceutical Associati* 44:607-610.
- Wichtl M, Anton R. 2003. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2ème édition. édition Tec and Do, France, Paris.
- Zeggwagh AA, Lahou Y, Bousliman Y, Ousliman Y. 2013. Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fes, Maroc. *Pan African Medical Journal* 14:1-6.
- Zhu Y.P. 1998. Chinese Materia Medica – Chemistry, pharmacology and applications. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.
- Zekkour M. 2008. Les risques de la phytothérapie, monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc. Université Mohamed V-Souissi, Royaume du Maroc, Rabat.



Anethum graveolens L.



Ferula communis L.



Nerium oleander L.



Aristolochia paucinervis Pomel



Atractylis gummifera L.



Echinops spinosus L.



Senecio leucanthemifolius Poiret



Heliotropium europaeum L.



Diplotaxis harra (Forssk.) Boiss.



Lepidium sativum L.



Cyperus longus L.



Euphorbia helioscopia L.



Euphorbia resinifera O.Berg



Hyssopus officinalis L.



Urginea maritima (L.) Baker



Delphinium staphisagria L.



Ruta montana (L.) L.



Digitalis mauritanica (Humbert & Maire) Ivainia



Atropa belladonna L.



Solanum sodomaeum L.



Daphne gnidium L.



Peganum harmala L.

Figure 2 Photos des plantes médicinales toxiques investies
Figure 2. Photos of toxic medicinal plants invested