



HAL
open science

Etude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat

Dominique Beaux

► **To cite this version:**

Dominique Beaux. Etude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Verlaine - Metz, 1991. Français. NNT : 1991METZ010S . tel-01775933

HAL Id: tel-01775933

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775933>

Submitted on 24 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

70390

CENTRE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

THÈSE
présentée pour obtenir le diplôme de
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE METZ
Spécialité pharmacognosie

par
BEAUX Dominique

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19910205
Cote	S/M3 31/10
Loc	Magasin

Etude pharmacologique
des propriétés diurétiques
d'extraits d'Orthosiphon, de Piloselle,
de Sureau noir, de Fenouil doux et de Busserole
chez le rat

Soutenu le 12 juillet 1991

- Membres du Jury :
- M. J.M. PELT** *Professeur,
Président du Jury.*
 - M. J. FLEURENTIN** *Maître de Conférence,
Directeur de Thèse.*
 - M. F. MORTIER** *Professeur,
Rapporteur.*
 - M. C. YOUNOS** *Professeur,
Rapporteur.*
 - M. J.C. MAUREL** *Docteur en Médecine.*
 - M. G. DERRIEU** *Docteur.*

- 1 -

SOMMAIRE

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
	INTRODUCTION	
Chapitre I	RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA DIURÈSE	3
I - 1	RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU REIN	4
I - 1 - 1	• STRUCTURE	4
I - 1 - 2	• VASCULARISATION DU REIN	5
I - 1 - 3	• MÉCANISME DE FORMATION DE L'URINE	7
I - 1 - 3 - 1	- La filtration glomérulaire	7
I - 1 - 3 - 2	- Les échanges hydro-électrolytiques le long du tubule	7
I - 1 - 3 - 3	- Le contrôle hormonal	11
I - 1 - 4	• FONCTION ENDOCRINE DU REIN	14
I - 1 - 5	• FONCTION MÉTABOLIQUE DU REIN	14
I - 2	LA DIURÈSE ET LES GRANDES CLASSES DE DIURETIQUES DE SYNTHÈSE	14
I - 2 - 1	• LA DIURÈSE	14
I - 2 - 2	• LES GRANDES CLASSES DE DIURÉTIQUES DE SYNTHÈSE	14
I - 2 - 2 - 1	- Les diurétiques osmotiques	15
I - 2 - 2 - 2	- Les diurétiques antagonistes de l'adényclase	15
I - 2 - 2 - 3	- Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	15
I - 2 - 2 - 4	- Les diurétiques thiazidiques	15
I - 2 - 2 - 5	- Les diurétiques mercuriels	17
I - 2 - 2 - 6	- Les diurétiques dits de « l'anse »	17
I - 2 - 2 - 7	- Les diurétiques épargnant les fuites urinaires de potassium	17
I - 2 - 2 - 8	- Les diurétiques sulfamidiques	17

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
Chapitre II	LES PLANTES TRADITIONNELLEMENT UTILISÉES POUR FAVORISER L'ÉLIMINATION D'EAU ET RÉALISATION DES EXTRAITS VÉGÉTAUX	18
II - 1	LES PLANTES TRADITIONNELLEMENT UTILISÉES POUR FAVORISER L'ÉLIMINATION D'EAU	19
II - 1 - 1	• <i>Choix des plantes et préparation des extraits</i>	19
II - 1 - 1 - 1	• CHOIX DES PLANTES	19
II - 1 - 1 - 2	• PRÉPARATION DES EXTRAITS	20
II - 1 - 1 - 2 - 1	- Extraits aqueux	20
II - 1 - 1 - 2 - 2	- Extraits alcooliques	20
II - 1 - 2	• <i>Données botanique, chimique et pharmacologique des diverses espèces végétales</i>	23
II - 1 - 2 - 1	- <i>Orthosiphon stamineus Benth (Orthosiphon)</i>	23
II - 1 - 2 - 1 - 1	- Etude botanique	23
II - 1 - 2 - 1 - 2	- Indications thérapeutiques traditionnelles et utilisations actuelles	24
II - 1 - 2 - 1 - 3	- Composition chimique	25
II - 1 - 2 - 1 - 4	- Données pharmacologiques bibliographiques	28
II - 1 - 2 - 2	- <i>Hieracium pilosella L. (Piloselle)</i>	29
II - 1 - 2 - 2 - 1	- Etude botanique	29
II - 1 - 2 - 2 - 2	- Indications thérapeutiques traditionnelles et utilisations actuelles	30
II - 1 - 2 - 2 - 3	- Composition chimique	31
II - 1 - 2 - 2 - 4	- Données pharmacologiques bibliographiques	33
II - 1 - 2 - 3	- <i>Sambucus nigra L. (Sureau noir)</i>	34
II - 1 - 2 - 3 - 1	- Etude botanique	34
II - 1 - 2 - 3 - 2	- Indications thérapeutiques traditionnelles et utilisations actuelles	35
II - 1 - 2 - 3 - 3	- Composition chimique	37
II - 1 - 2 - 3 - 4	- Données pharmacologiques bibliographiques	40

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
II - 1 - 2 - 4	- <i>Arctostaphylos uva ursi L. Spreng (Busserole)</i>	41
II - 1 - 2 - 4 - 1	- Etude botanique	41
II - 1 - 2 - 4 - 2	- Indications thérapeutiques traditionnelles et utilisations actuelles	42
II - 1 - 2 - 4 - 3	- Composition chimique des feuilles	43
II - 1 - 2 - 4 - 4	- Données pharmacologiques bibliographiques	46
II - 1 - 2 - 5	- <i>Foeniculum dulce D. C. (Fenouil doux)</i>	47
II - 1 - 2 - 5 - 1	- Etude botanique	47
II - 1 - 2 - 5 - 2	- Indications thérapeutiques traditionnelles et utilisations actuelles	48
II - 1 - 2 - 5 - 3	- Composition chimique	50
II - 2	CHOIX DU PROTOCOLE	53
II - 3	PRODUITS DE RÉFÉRENCE ET PLACEBO	56
II - 3 - 1	• CHOIX DES PRODUITS DE RÉFÉRENCE	56
II - 3 - 1 - 1	- <i>Furosémide</i>	56
II - 3 - 1 - 2	- <i>Hydrochlorothiazide</i>	58
II - 3 - 1 - 3	- <i>Théophylline</i>	60
II - 3 - 1 - 4	- <i>Placebo</i>	61
Chapitre III	MATÉRIEL ET MÉTHODE	62
III - 1	MATÉRIEL	63
III - 2	MÉTHODE	63
III - 2 - 1	• PROTOCOLE	63
III - 2 - 1 - 1	- <i>Description de l'expérimentation</i>	63
III - 2 - 1 - 2	- <i>Paramètres de l'expérimentation</i>	64
III - 2 - 1 - 2 - 1	• Les volumes urinaires	64
III - 2 - 1 - 2 - 2	• Les paramètres biochimiques urinaires	64
III - 2 - 1 - 2 - 3	• Les paramètres biochimiques sanguins	64
III - 2 - 1 - 2 - 4	• Les clairances	65
III - 2 - 1 - 2 - 5	• Le pourcentage d'élimination	66

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
IV - 2	INFLUENCE DE LA SURCHARGE SUR LA DIURÈSE : <i>Traitement avec l'Orthosiphon</i>	87
IV - 2 - 1	• PROTOCOLE	87
IV - 2 - 2	• RÉSULTATS	88
IV - 2 - 2 - 1	• Volume urinaire	88
IV - 2 - 2 - 2	• Temps d'élimination	88
IV - 2 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	88
IV - 2 - 3	• DISCUSSION	89
IV - 2 - 4	• CONCLUSION	97
IV - 3	INFLUENCE DE LA DOSE SUR L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE : <i>Traitement avec la Piloselle</i>	98
IV - 3 - 1	• PROTOCOLE	98
IV - 3 - 2	• RÉSULTATS	98
IV - 3 - 2 - 1	• Volume urinaire	98
IV - 3 - 2 - 2	• Temps d'élimination	99
IV - 3 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	99
IV - 3 - 3	• DISCUSSION	99
IV - 3 - 4	• CONCLUSION	105
IV - 4	INFLUENCE DU SOLVANT D'EXTRACTION SUR LA DIURÈSE : <i>Traitement avec le Sureau</i>	106
IV - 4 - 1	• PROTOCOLE	106
IV - 4 - 2	• RÉSULTATS	107
IV - 4 - 2 - 1	• Volume urinaire	107
IV - 4 - 2 - 2	• Temps d'élimination	107
IV - 4 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	108
IV - 4 - 3	• DISCUSSION	113
IV - 4 - 4	• CONCLUSION	114

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
IV - 5	ETUDE DES RELATIONS DOSE - EFFET - RECHERCHE D'UN SOLVANT OPTIMAL : <i>Traitement avec le Fenouil</i>	115
IV - 5 - 1	ETUDE DES RELATIONS DOSES - EFFETS	115
IV - 5 - 1 - 1	• PROTOCOLE	115
IV - 5 - 1 - 2	• RÉSULTATS	116
IV - 5 - 1 - 2 - 1	• Volume urinaire	116
IV - 5 - 1 - 2 - 2	• Temps d'élimination	116
IV - 5 - 1 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	122
IV - 5 - 2	ETUDE DE L'INFLUENCE DU SOLVANT D'EXTRACTION SUR L'ACTIVITÉ DU FENOUIL	122
IV - 5 - 2 - 1	• PROTOCOLE	122
IV - 5 - 2 - 2	• RÉSULTATS	123
IV - 5 - 2 - 2 - 1	• Volume urinaire	123
IV - 5 - 2 - 2 - 2	• Temps d'élimination	126
IV - 5 - 2 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	126
IV - 5 - 3	INFLUENCE DU SOLVANT SUR LA DIURÈSE	133
IV - 5 - 3 - 1	• PROTOCOLE	133
IV - 5 - 3 - 2	• RÉSULTATS	133
IV - 5 - 3 - 2 - 1	• Volume urinaire	133
IV - 5 - 3 - 2 - 2	• Temps d'élimination	134
IV - 5 - 3 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	134
IV - 5 - 4	• DISCUSSION	143
IV - 5 - 5	• CONCLUSION	144
IV - 6	INFLUENCE DU SOLVANT SUR LA TOXICITÉ : <i>Traitement avec la Busserole</i>	146
IV - 6 - 1	RELATION DOSES - EFFETS D'UNE SUSPENSION INTÉGRALE DE PLANTE FRAÎCHE	146
IV - 6 - 1 - 1	• PROTOCOLE	146
IV - 6 - 1 - 2	• RÉSULTATS	147
IV - 6 - 1 - 2 - 1	• Volume urinaire	147
IV - 6 - 1 - 2 - 2	• Temps d'élimination	151
IV - 6 - 1 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	151

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
IV - 6 - 2	ETUDE DE L'INFLUENCE DU SOLVANT D'EXTRACTION SUR L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE ET LA TOXICITÉ	159
IV - 6 - 2 - 1	• PROTOCOLE	159
IV - 6 - 2 - 2	• RÉSULTATS	160
IV - 6 - 2 - 2 - 1	• Volume urinaire	160
IV - 6 - 2 - 2 - 2	• Temps d'élimination	160
IV - 6 - 2 - 2 - 3	• Excrétion urinaire d'électrolytes	164
IV - 6 - 3	• DISCUSSION	172
IV - 6 - 4	• CONCLUSION	173
IV - 7	INFLUENCE DES DIURÉTIQUES SUR LES PARAMÈTRES SANGUINS : <i>Etude des clairances</i>	175
IV - 7 - 1	FENOUIL	175
IV - 7 - 2	BUSSESOLE	175
IV - 7 - 2 - 1	• Concentration sérique des électrolytes après 24 heures d'étude	175
IV - 7 - 2 - 2	• Concentration sérique des électrolytes 8 jours après la diurèse	184
IV - 7 - 2 - 3	• Osmolarité urinaire et sérique	184
IV - 7 - 2 - 4	• Clairance osmotique et clairance de l'eau libre	190
IV - 7 - 2 - 5	• Pourcentage d'élimination par rapport à l'apport ionique	190
IV - 7 - 2 - 6	• Variation pondérale	190
IV - 7 - 2 - 7	• CONCLUSION	194
Chapitre V	INFLUENCE DE L'APPORT IONIQUE ET DES FLAVONOÏDES SUR LA DIURÈSE DU RAT	196 - 197
V - 1	MESURE DES CONCENTRATIONS IONIQUES ET RECHERCHE DES FLAVONOÏDES DANS LES EXTRAITS VÉGÉTAUX	197
V - 1 - 1	• MATÉRIEL ET MÉTHODE	197
V - 1 - 2	• RÉSULTATS	198
V - 1 - 2 - 1	• Composition ionique des solutions injectées	198
V - 1 - 2 - 2	• Recherche chromatographique des flavonoïdes	198

Chapitre sous-chapitre	TITRE	Page
<p>V - 2</p> <p>V - 2 - 1</p> <p>V - 2 - 2</p> <p>V - 2 - 2 - 1</p> <p>V - 2 - 2 - 2</p> <p>V - 2 - 2 - 3</p> <p>V - 3</p> <p>V - 4</p>	<p>ESSAIS PHARMACOLOGIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • PROTOCOLE • RÉSULTATS • Volume urinaire • Temps d'élimination • Excrétion urinaire d'électrolytes • DISCUSSION • CONCLUSION 	<p>202</p> <p>202</p> <p>202</p> <p>202</p> <p>202</p> <p>204</p> <p>204</p> <p>208</p>
<p>Chapitre VI</p> <p>VI - 1</p> <p>VI - 2</p> <p>VI - 2 - 1</p> <p>VI - 2 - 1 - 1</p> <p>VI - 2 - 1 - 2</p> <p>VI - 2 - 1 - 3</p> <p>VI - 2 - 1 - 4</p> <p>VI - 2 - 1 - 5</p> <p>VI - 2 - 1 - 6</p> <p>VI - 2 - 2</p> <p>VI - 3</p> <p>VI - 3 - 1</p> <p>VI - 3 - 2</p> <p>VI - 3 - 3</p> <p>VI - 4</p> <p>VI - 4 - 1</p> <p>VI - 4 - 2</p> <p>VI - 5</p>	<p>DISCUSSION GÉNÉRALE</p> <p>LA MÉTHODE PAR SURCHARGE HYPOTONIQUE</p> <p>L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE DES EXTRAITS VÉGÉTAUX PAR RAPPORT AUX PRODUITS DE RÉFÉRENCE : ESSAI DE CLASSIFICATION</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANALYSE DES RÉSULTATS • Temps d'élimination • Volume urinaire • La chlorurèse • La natriurèse • La kaliurèse • Le rapport Na⁺ / K⁺ • ESSAI DE COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ DES EXTRAITS VÉGÉTAUX AVEC LES PRODUITS DE SYNTHÈSE <p>L'INFLUENCE DES SOLVANTS D'EXTRACTION</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE SUREAU • LE FENOUIL • LA BUSSESOLE <p>RELATIONS DOSES - EFFETS ET TOXICITÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE FENOUIL • LA BUSSESOLE <p>DOSES TRADITIONNELLES ET DOSES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES</p>	<p>209</p> <p>210</p> <p>211</p> <p>215</p> <p>215</p> <p>215</p> <p>219</p> <p>219</p> <p>219</p> <p>219</p> <p>219</p> <p>219</p> <p>220</p> <p>220</p> <p>220</p> <p>220</p> <p>221</p> <p>221</p> <p>221</p> <p>221</p> <p>221</p>

N°	TITRE	Page
Chapitre VII	CONCLUSION	225
ANNEXES		
TABLEAUX 1 à 27		
Tableau n° 1	Action de la théophylline sur la diurèse du rat	1
Tableau n° 2	Action du furosémide sur la diurèse du rat	1
Tableau n° 3	Action de l'hydrochlorothiazide sur la diurèse du rat	1
Tableau n° 4	Action du vin blanc à 14° sur la diurèse du rat	2
Tableau n° 5	Action de l'alcool 14° sur la diurèse du rat	2
Tableau n° 6	Action de l'apport ionique sur la diurèse du rat	2
Tableau n° 7	Action de l'Orthosiphon sur la diurèse du rat	3
Tableau n° 8	Action de la Piloselle sur la diurèse du rat	3
Tableau n° 9	Action du Sureau sur la diurèse du rat	4
Tableau n° 10	Action du Fenouil sur la diurèse du rat	4 à 6
Tableau n° 11	Action de la Busserole sur la diurèse du rat	7 à 9
Tableau n° 12	Temps d'élimination T _E 50 et T _E 100 en % par rapport aux temps témoins	10
Tableau n° 13	Paramètres urinaires avec le furosémide 10 mg / kg	11
Tableau n° 14	Paramètres urinaires avec l'hydrochlorothiazide 10 mg / kg	12
Tableau n° 15	Paramètres urinaires avec le vin blanc 14°	13
Tableau n° 16	Paramètres urinaires avec l'alcool 14°	14
Tableau n° 17	Paramètres urinaires avec l'apport ionique	15
Tableau n° 18	Paramètres urinaires avec l'Orthosiphon	16
Tableau n° 19	Paramètres urinaires avec la Piloselle	17
Tableau n° 20	Paramètres urinaires avec le Sureau	18
Tableau n° 21	Paramètres urinaires avec le Fenouil	19 à 20
Tableau n° 22	Paramètres urinaires avec la Busserole	21 à 23
Tableau n° 23	Osmolarités urinaires avec la Busserole	24
Tableau n° 24	Concentrations sériques 24 heures et 8 jours après l'administration du Fenouil	25
Tableau n° 25	Concentrations sériques 24 heures et 8 jours après l'administration de la Busserole	26 à 27
Tableau n° 26	Osmolarités sériques avec la Busserole	28
Tableau n° 27	Δ Volume urinaire = Volume traité - Volume témoin	29
BIBLIOGRAPHIE		

INTRODUCTION

Des études pharmacologiques et "l'usage chimique" ont montré que les diurétiques de synthèse présentent de nombreux effets secondaires (acidose plasmatique, déséquilibre ionique . . .) et ne peuvent être administrés dans certains cas physiologiques (grossesse).

Le sujet de ce travail est de rechercher des diurétiques sans effet secondaire.

De ce fait, cette étude s'est axée sur la mise en évidence d'extraits végétaux pouvant posséder ces propriétés et être utilisés lors de traitements dans la surcharge pondérale ou chez la femme enceinte.

La finalité de ce travail a été d'une part, de mettre au point une méthode pharmacologique adaptée à l'étude des extraits végétaux réputés diurétiques et d'autre part, de définir les conditions de préparation et d'administration des extraits pour une activité diurétique optimale.

La mise au point de la méthode a nécessité deux choix :

- **choix des plantes à tester :**

Parmi les nombreuses plantes de réputation diurétique, cinq espèces ont été retenues et étudiées : l'*Orthosiphon*, la *Piloselle*, le *Fenouil*, le *Sureau* et la *Busserole*.

- **choix de la méthode :**

L'action de ces végétaux a été expérimenté sur la diurèse du rat de manière aigüe en injectant par voie intrapéritonéale une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % qui forme artificiellement un œdème.

La validité de la méthode est vérifiée avec deux diurétiques de synthèse bien connus et de classes différentes :

- le furosémide, diurétique dit de « l'anse », d'action rapide, importante mais brève ;

- l'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique, d'effet moindre, de temps de latence supérieur à celui du précédent mais d'activité plus longue.

La plante *Orthosiphon* a été retenue pour réaliser des expérimentations avec et sans surcharge hypotonique afin de visualiser l'intérêt de la surcharge.

Tout extrait végétal présentant un effet diurétique doit posséder une dose optimale pour cette action pharmacologique, les posologies inférieures devant se

révéler inactives ou peu efficaces, les doses supérieures sans effet ou d'effet égal à la dose optimale ou encore toxique pour l'animal - test.

Pour étudier cette relation dose - effet, trois plantes ont été expérimentées chez le rat : la *Piloselle*, le *Fenouil* et la *Busserole*.

En fait, tester la plante seule n'est pas toujours suffisant. Il faut, en effet, vérifier que le mode de préparation de l'extrait végétal joue ou ne joue pas un rôle important sur l'activité diurétique. C'est ainsi que trois sortes d'extraits végétaux réalisés au laboratoire et deux préparations commercialisées ont été testés sur l'animal. Cette recherche, réalisée avec le *Sureau*, le *Fenouil* et la *Busserole* nécessite de tester le solvant seul afin d'évaluer l'action diurétique de ce dernier lorsqu'il est injecté avec l'extrait végétal.

Dans tous les cas, l'activité pharmacologique a été suivie avec divers paramètres :

- le volume d'urine émis par l'animal : Il est mesuré toutes les heures pendant 8 heures et à 24 heures.
- la vitesse d'élimination de la surcharge : Elle est calculée graphiquement à partir des courbes de volume.
- les chlorures, le sodium et le potassium : Ils sont dosés pour vérifier l'équilibre ionique de l'organisme. Le rapport Na^+ / K^+ et le pH sont mesurés pour apporter plus de précision sur d'éventuelles fuites ioniques.

Une éventuelle toxicité due au *Fenouil* et à la *Busserole* est évaluée en mesurant la chlorémie, la natrémie et la kaliémie 24 heures après l'injection des extraits ou de la surcharge et huit jours après l'expérimentation.

Le calcul des clairances apporte des informations sur le fonctionnement des reins de l'animal testé. Le poids des animaux a été noté après administration de certains extraits de *Busserole* afin d'observer la rétention hydrique et la toxicité du produit.

Pour éviter des erreurs d'interprétation, les dosages des chlorures, du sodium et du potassium ont été réalisés dans les solutions végétales injectées aux animaux. En effet, l'action diurétique pourrait être due à un apport de ces ions. D'ailleurs, pour vérifier cette propriété, un apport excessif en NaCl et une solution de nitrate de potassium ont été expérimentés sur la diurèse du rat.

Une fois tous ces tests réalisés, il sera possible de conclure sur l'intérêt pharmacologique des différentes plantes étudiées.

CHAPITRE I

**RAPPELS PHYSIOLOGIQUES
ET PHARMACOLOGIQUES
DE LA DIURÈSE**

I - RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DE LA DIURÈSE

L'action de divers produits et plus particulièrement d'extraits végétaux a été étudiée sur la diurèse du rat. Il est donc indispensable de faire un rappel succinct sur la fonction rénale et le mode d'action des grandes classes de diurétiques de synthèse.

I - 1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU REIN

Le rein a trois grandes fonctions : (ARON et al. 1968, Laboratoire Merck - Sharp - Dohme - Chibret, communication personnelle (Modurectic[®]), YASHPAL S. KANWAR 1984).

- L'excrétion et l'épuration de l'organisme en particulier du métabolisme azoté.
- La régulation de la composition du milieu intérieur avec contrôle de la pression osmotique et de la composition électrolytique des divers compartiments hydriques de l'organisme et régénération des bicarbonates.
- La fonction endocrine de l'élaboration de la rénine et de l'érythropoïétine et la synthèse métabolique du 1 - 25 hydroxycholecalciférol.

I - 1.1 STRUCTURE

- **Le rein** des mammifères est composé de deux zones distinctes : corticale et médullaire.

La zone superficielle ou corticale est entourée par une capsule externe. La zone profonde ou médullaire fait saillie par plusieurs papilles dans la bassinot d'où sort l'uretère. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron (un million environ par rein humain) composé d'un glomérule et d'un tubule.

- Le **glomérule** situé dans la corticale est formé par un peloton de capillaires artériels, le flocculus, enveloppé par la capsule de Bowman. Entre ces deux éléments s'ouvre l'espace de Bowman où s'écoule l'ultra-filtrat glomérulaire ; ceci est le pôle urinaire du glomérule en continuité avec le tube proximal contourné. A l'opposé se situe le pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente. (fig. 1) (ASSCHER et al. 1985).
- Le **tubule** est formé de trois segments : le tube proximal, l'anse de Henlé et le tube distal.
 - Le tube proximal contourné se situe dans la corticale, il possède une membrane unicellulaire avec une bordure en brosse dans la lumière du tube.
 - L'anse de Henlé plonge dans la médullaire par sa branche descendante puis se recourbe en épingle à cheveux pour remonter par sa branche ascendante, grêle au début puis plus large, jusqu'à la jonction cortico-médullaire.
 - Le tube distal fait suite à l'anse de Henlé par une partie contournée qui prend contact avec le pôle vasculaire du glomérule d'origine : c'est l'appareil juxta-glomérulaire avec formation de la macula-densa. Le tube distal débouche dans le canal collecteur.
- Les **canaux collecteurs** se poursuivent rectilignes vers la médullaire, confluent en canaux de Bellini et s'ouvrent à la pointe de la papille dans le bassinnet.
- L'**appareil juxta-glomérulaire** est le lieu de l'élaboration de la rénine.

I- 1.2 VASCULARISATION DU REIN

L'artère rénale se divise en artères interlobaires puis en artères interlobulaires pour donner les artérioles afférentes aux glomérules. Ces dernières irriguent les capillaires du flocculus puis se rejoignent en artérioles efférentes. La majorité du flux sanguin rénal se situe dans la corticale. Le débit sanguin rénal est très important : environ 1,2 litre de sang par minute, soit près du quart du débit cardiaque.

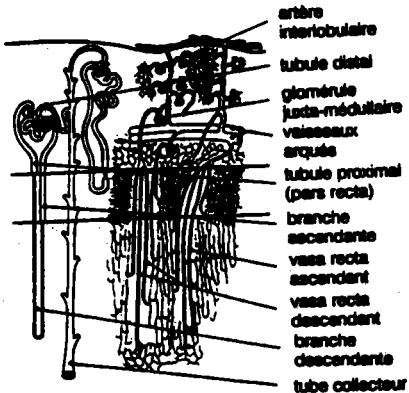
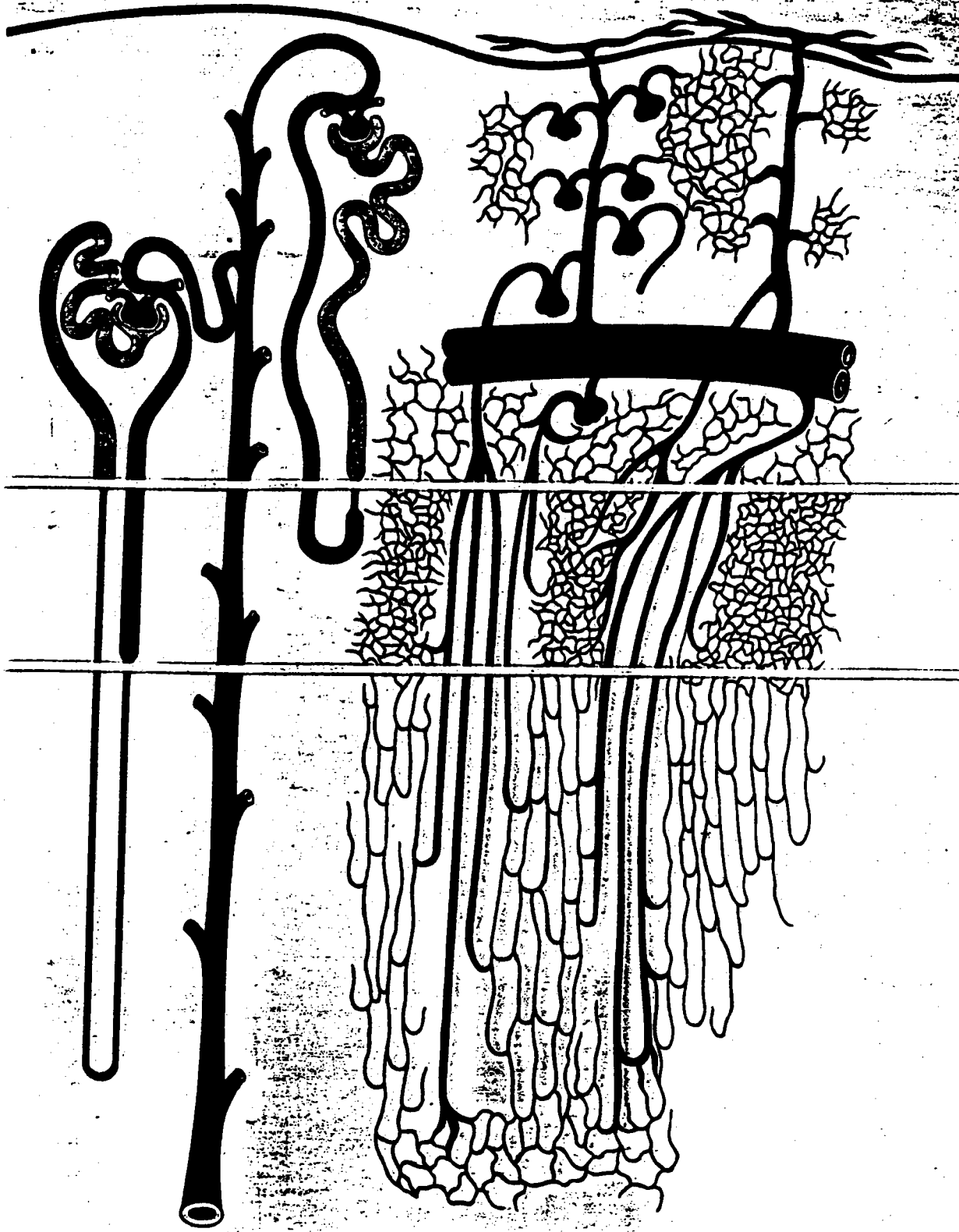


Figure N° 1 Diagramme mettant en évidence les principales zones du rein et les structures spécifiques de chaque zone. Les composants d'un néphron à anse longue et à anse courte sont visibles sur la gauche et les artères et les veines sur la droite. Les lignes jaunes indiquent les limites entre le cortex et le sous-cortex, la médullaire externe et la médullaire interne.

I - 1.3 MECANISME DE FORMATION DE L'URINE

La formation de l'urine se fait en deux étapes : une filtration glomérulaire suivie d'un remaniement tubulaire pendant lequel certaines substances sont secrétées ou réabsorbées.

I - 1.3 - 1 : La filtration glomérulaire

Elle donne l'urine primitive ou ultrafiltrat glomérulaire, résultant de l'ultrafiltration du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires, qui est libéré dans la capsule de Bowman (la filtration est importante, 180 l / 24 h, soit environ 60 fois la totalité du plasma).

Les protéines, de poids moléculaire supérieur à 60 000, et les globules sont retenus dans le sang alors que les substances diffusibles se retrouvent dans l'urine primitive à la même concentration que dans le plasma.

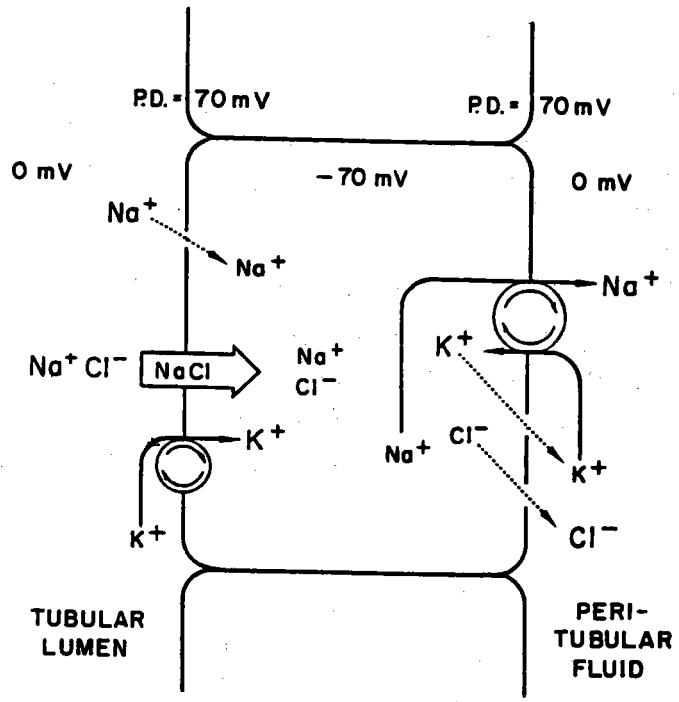
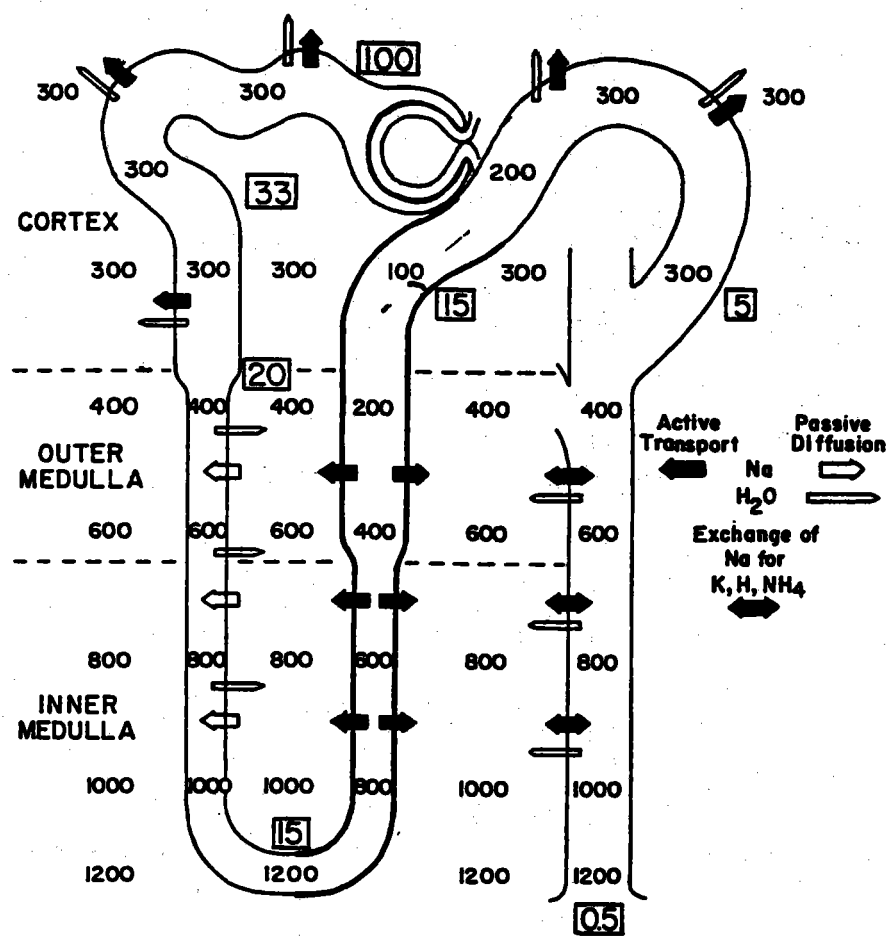
La petite quantité de protéines à faible poids moléculaire renfermée dans l'ultrafiltrat est réabsorbée dans sa quasi totalité par le tube proximal. La filtration glomérulaire est un processus purement passif qui obéit à des lois physiques et dépend de trois éléments :

- La pression de filtration (P_f) égale à la pression hydrostatique (P_h) diminuée de la valeur de la pression oncotique intracapillaire (P_o) et la contre pression intracapsulaire (P_c) (capsule de Bowman) : $P_f = P_h - (P_o + P_c)$.
- Les phénomènes de diffusion liés à la taille, la forme, la charge électrique et la durée de contact avec la paroi des molécules ainsi qu'à leurs mouvements propres.
- La membrane glomérulaire.

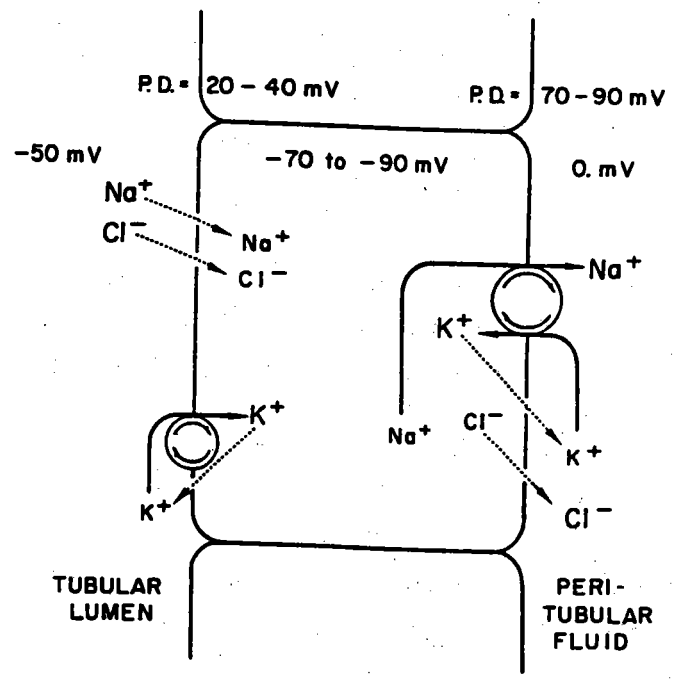
I - 1.3 - 2 : Les échanges hydro-électrolytiques le long du tubule

Il contrôle l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Il agit essentiellement sur les ions Na^+ , K^+ , H^+ et Cl^- ainsi que sur la réabsorption de l'eau (*fig. 2*) (PITTS, 1968).

- Le sodium, principal cation extracellulaire conditionne l'équilibre hydrique de l'organisme. Le rein doit maintenir constant le capital sodique malgré les grandes variations de l'apport alimentaire. Le sodium est entièrement filtré par le glomérule.



Transport des ions



Transport des ions

dans les cellules du tube proximal dans les cellules du tube distal.

Figure N° 2 :Echanges passifs et actifs de l'eau et des ions le long du néphron dans l'élaboration de l'urine hypertonique. Concentration de l'urine tubulaire et du liquide péritubulaire en mOsm/l.

La réabsorption s'effectue essentiellement dans le tube proximal par un mécanisme actif (60 à 80 % du Na^+ filtré).

Le sodium est également réabsorbé dans la branche ascendante de l'anse de Henlé par un mécanisme passif (environ 20 % du Na^+ filtré).

Dans le tube distal, la quantité de sodium réabsorbée varie avec la dose ingérée (environ 10 %). Il y a une adaptation pour le maintien du capital sodique de l'organisme sous le contrôle hormonal de l'aldostérone.

- Le chlorure est réabsorbé passivement dans le tube proximal.

- L'eau est réabsorbée secondairement au sodium dans le tube proximal de manière passive (85 % de l'eau filtrée). Sa réabsorption varie ensuite, selon l'état hydrique, dans la branche ascendante de l'anse de Henlé par des mécanismes de concentration et dilution. L'urine est concentrée ou diluée par de échanges passifs et constants en fonction de la pression osmotique du tissu rénal et de la lumière du tube. La pression osmotique augmente du cortex rénal à la papille (*fig. 3*) (PITTS 1968).

L'absorption de l'eau croît sous l'action de l'A D H, hormone antidiurétique d'origine post-hypophysaire qui rend perméable à l'eau les cellules des tubes distals et des canaux collecteurs.

L'eau éliminée dans les urines peut être sous deux formes : l'eau liée, renfermant des substances osmotiquement actives à la même concentration que le plasma mesurée par la clairance osmolaire et l'eau libre ne contenant pas de substances osmotiques mesurée par la clairance à l'eau libre.

Dans les urines hypotoniques, l'excrétion de l'eau libre est positive et inversement dans les urines hypertoniques, elle est négative.

- Le potassium, cation intra-cellulaire, est totalement filtré par le glomérule. Sa réabsorption est importante dans le tube proximal par un mécanisme actif. Il est excrété dans le tube distal en relation avec la réabsorption du sodium. Son excrétion distale est contrôlée par l'aldostérone et peut entrer en compétition avec celle de l'ion H^+ , elle dépend aussi de l'apport en sodium et en potassium.

- L'équilibre acido-basique de l'organisme est assuré par deux organes : le rein et le poumon.

Anse de Henlé tube collecteur

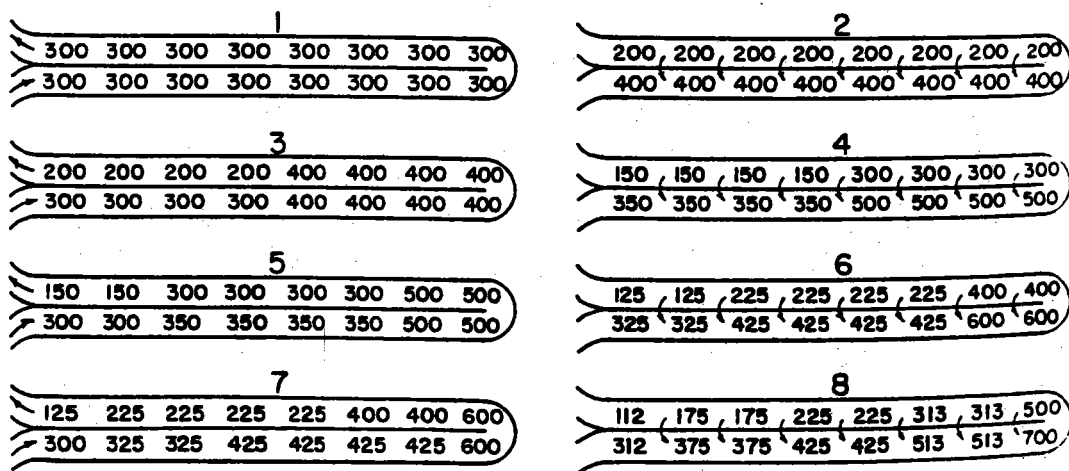
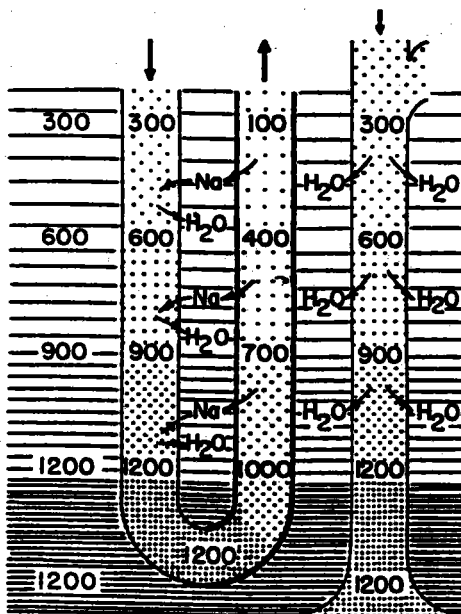


Figure N° 3 : Système à contre courant dit multiplicateur dans la formation de l'urine hypertonique. Un gradient de 200 mOsm/l est établi entre la branche ascendante et la branche descendante de l'anse de Henlé par un transport actif d'ions.

Le rein agit par trois mécanismes :

1) - La réabsorption des bicarbonates filtrés. Les bicarbonates sont réabsorbés dans le tube proximal sous la dépendance d'un enzyme : l'anhydrase carbonique. Cette action permet la régénération du pouvoir tampon du sang (*fig. 4*) (PITTS 1968).

2) - La régénération des bicarbonates par l'excrétion d'acidité titrable (\neq Ph urinaire) est essentiellement sous forme de phosphate monosodique dans la partie distale du néphron (*fig. 5*) (PITTS 1968).

3) - La régénération des bicarbonates par l'excrétion d'ammoniac sous forme d'ion ammonium NH_4^+ . Cet échange s'effectue dans la totalité du néphron (*fig. 6*) (PITTS 1968).

- Les principaux composants azotés éliminés par le rein sont l'urée, la créatinine et l'acide urique (*fig. 7*) (LASSITER et GOTTSCHALK 1988).

L'urée est la forme principale des déchets du catabolisme azoté. Elle est filtrée puis partiellement réabsorbée par un mécanisme passif de diffusion dans le tube rénal.

La créatinine s'élimine par filtration glomérulaire pratiquement pure, sa quantité dépend de la masse musculaire.

L'acide urique provient du catabolisme des bases puriques, 90 % de l'acide urique filtré sont réabsorbés de façon active et limitée par le tube proximal. Une sécrétion distale active peut augmenter son élimination mais le rein a un pouvoir modéré de l'excrétion de cet acide.

I - 1.3 - 3 : Le contrôle hormonal

Il se situe surtout sur la partie distale du néphron où s'effectuent des transferts d'ions Na^+ , K^+ , H^+ et un passage d'eau.

L'aldostérone est stimulée par l'angiotensine sous l'influence de la rénine lorsque la pression artérielle ou la volémie diminue. Elle permet une rétention de sodium et d'eau dans le tube distal. L'ADH secrété par l'hypophyse répond aux mêmes stimuli et retient l'eau dans l'organisme. Elle agit au niveau tube distal et tube collecteur.

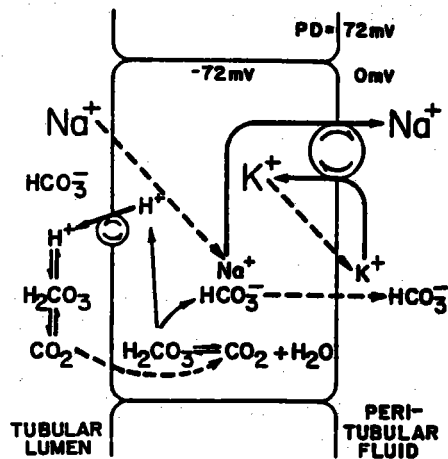


Figure N° 4 : Réabsorption de bicarbonates dans le tube proximal

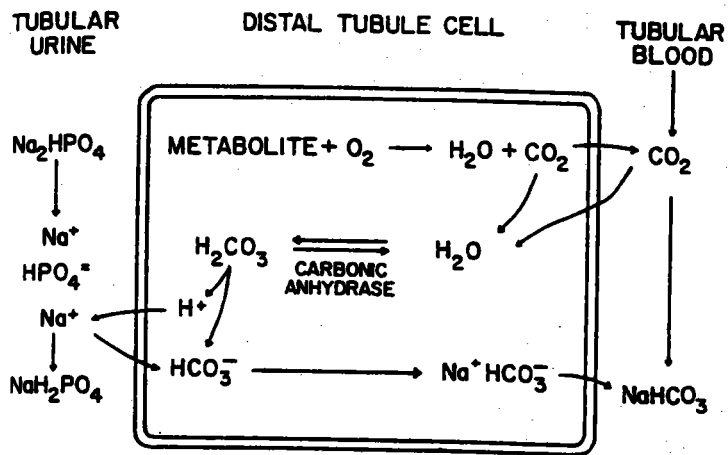


Figure N° 5 : Régénération des bicarbonates par excretion d'acide titrable dans la partie distale du néphron

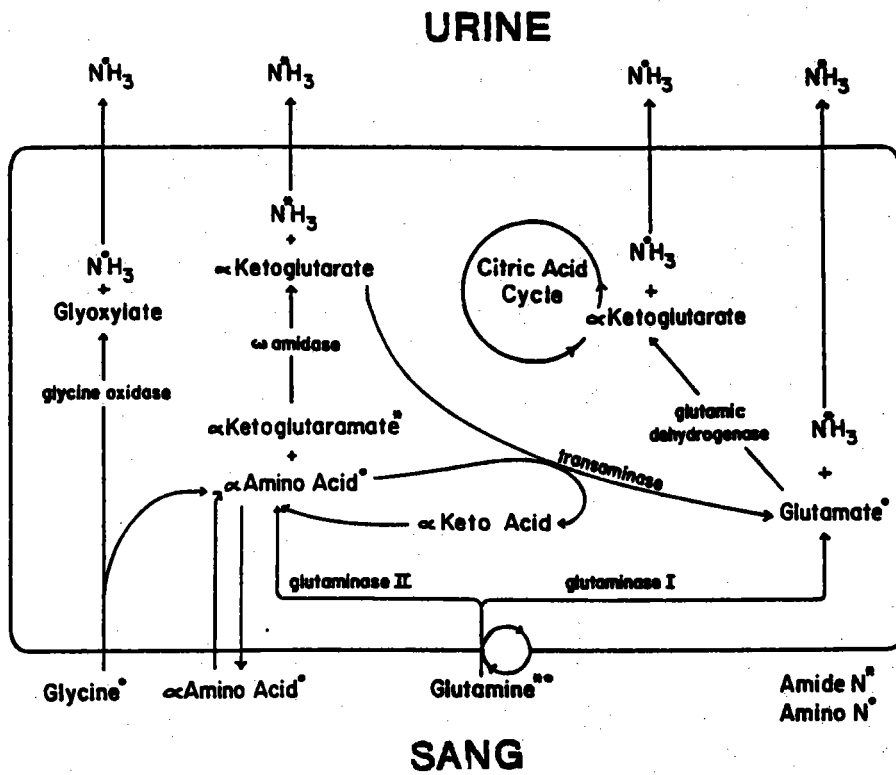


Figure N° 6 : Régénération des bicarbonates et excretion d'ammoniaque dans tout le néphron

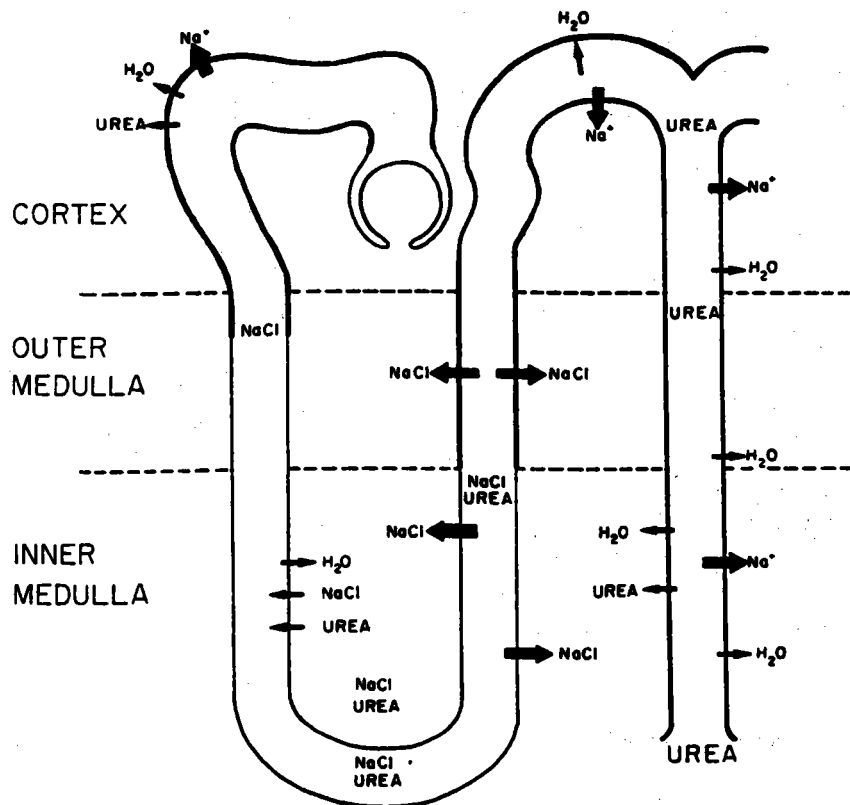


Figure N° 7 : Filtration puis réabsorption de l'urée le long du tube rénal

I - 1.4 FONCTION ENDOCRINE DU REIN

La rénine est une substance enzymatique élaborée par la macula densa sous la dépendance de stimuli (diminution de pression artérielle ou de la volémie). Elle active par l'intermédiaire de l'angiotensine d'origine hépatique, l'aldostérone.

L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges dans la moëlle osseuse.

I - 1.5 FONCTION METABOLIQUE DU REIN

La 1.25. cholécalciférol synthétisée dans le rein est un précurseur de la vitamine D qui est un cofacteur de transport indispensable au métabolisme osseux.

I - 2. LA DIURÈSE ET LES GRANDES CLASSES DE DIURÉTIQUES DE SYNTHÈSE

I - 2.1 LA DIURÈSE

La diurèse est liée au maintien de la composition chimique du milieu intérieur donc de l'homéostasie. Une filtration glomérulaire suffisante et un bon remaniement tubulaire sont les deux conditions pour avoir une diurèse efficace. Celle-ci est sous le contrôle des deux principales hormones : l'A D H et l'aldostérone.

Une action diurétique est mise en évidence par la mesure du volume urinaire éliminé et la composition ionique des urines recueillies.

I - 2.2 LES GRANDES CLASSES DE DIURÉTIQUES DE SYNTHÈSE

Les diurétiques de synthèse se répartissent en plusieurs grandes classes selon leur mode d'action (ARON et al. 1968, BRETEAU et al. 1978, MATERSON 1983, IMBS et al. 1986).

I-2.2-1 : Les diurétiques osmotiques

Une molécule osmotiquement active a tendance à rester dans la lumière du tube après filtration glomérulaire et exerce un effet diurétique : c'est le cas du mannitol (en injection) qui ne pénètre pratiquement pas dans les cellules.

I-2.2-2 : Les diurétiques antagonistes de l'adénylcyclase

Les xanthines ont une action diurétique irrégulière et faible. Leur utilisation est réduite pour cette action.

I-2.2-3 : Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Deux familles de composés sont représentées pour cette classe :

- *Les sulfamidothiazoles* : acétazolamide
- *Les phényldisulfonamides* : dichlorphenamide

Le site d'action principal est le tube proximal. Ils réduisent l'apport d'ions H^+ nécessaire aux échanges des ions Na^+ . Ils peuvent provoquer indirectement l'élimination de potassium et d'urine alcaline. Il y a donc un risque d'acidose plasmatique et d'hypokaliémie dans l'utilisation de ces composés. De plus, leur action diurétique diminue progressivement et ils possèdent des effets extra-rénaux non négligeables. De ce fait, ils peuvent être prescrits dans des indications tels que : glaucome, convulsion, acidose respiratoire ...

I-2.2-4 : Les diurétiques thiazidiques

Ce sont les composés du type : chlorothiazide, hydrochlorothiazide et autres benzothiazidines.

Ils interfèrent essentiellement sur les mécanismes de concentration et de dilution de l'urine au niveau du tube proximal et indirectement sur les échanges sodium-potassium du tube distal. En effet, ils diminuent la réabsorption du sodium dans le tube proximal, cet ion alors en abondance dans le néphron distal perturbe l'équilibre des échanges $Na^+ - K^+$. Il en découle un risque d'hypokaliémie et secondairement de sécrétion d'aldostérone. Il apparaît une diminution de la filtration glomérulaire progressivement.

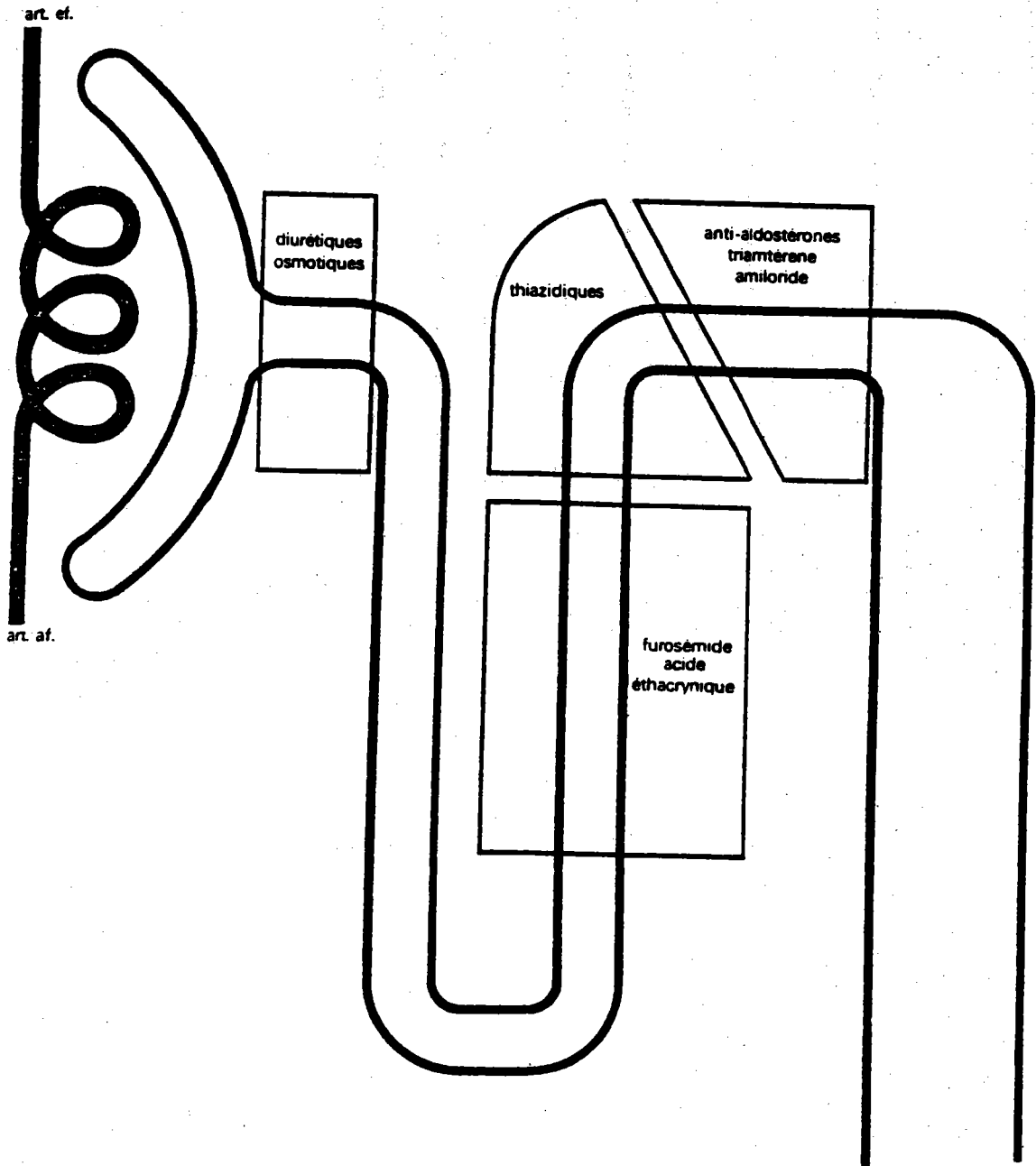


Figure n° 8 Schéma des sites d'inhibition de la réabsorption du Na^+ au niveau du tubule par divers diurétiques

I-2.2-5 : Les diurétiques mercuriels

Les dérivés mercuriels ne sont utilisables que par voie parentérale. Ils inhibent la réabsorption du sodium dans le tube proximal et peuvent induire les mêmes pathologies que les diurétiques thiazidiques.

I-2.2-6 : Les diurétiques dits de « l'anse »

Deux composés représentent cette classe : l'acide sulfamide (furosémide) et l'acide éthacrynique.

Leur action est rapide et brève. Ils agissent au niveau de l'anse ascendante de l'anse de Henlé en bloquant la réabsorption des ions Cl^- , Na^+ et K^+ ainsi que de l'eau. Ils augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin du rein. Un déséquilibre ionique accompagne souvent ces traitements (fuite de K^+).

I-2.2-7 : Les diurétiques épargnant les fuites urinaires de potassium

Deux types de composés agissent sur la partie distale du néphron en épargnant le potassium : les diurétiques compétitifs de l'aldostérone du type de spironolactone et ceux indépendant de l'hormone comme le triamtérène et l'amiloride.

Ils provoquent l'élimination du sodium et à un moindre degré du chlorure et de l'acide carbonique. Ils épargnent le potassium en bloquant les échanges sodium-potassium dans le tube distal.

I-2.2-8 : Les diurétiques sulfamidiques

Le composé représentant cette classe est le zipamide (chloro - 4 - sulfamoyl - 5 - salicyloxyldide - 2' - 6'). Il agit sur la perméabilité du capillaire péri-tubulaire glomérulaire sanguin en augmentant d'environ 10 % la quantité de sang filtré.

CHAPITRE II

**LES PLANTES
TRADITIONNELLEMENT UTILISÉES
POUR FAVORISER
L'ÉLIMINATION D'EAU
ET RÉALISATION
DES EXTRAITS VÉGÉTAUX**

II - 1. LES PLANTES TRADITIONNELLEMENT UTILISÉES POUR FAVORISER L'ÉLIMINATION D'EAU

II - 1.1 CHOIX DES PLANTES ET PRÉPARATION DES EXTRAITS

II - 1.1 - 1 : CHOIX DES PLANTES

Les substances de synthèse employées pour stimuler la diurèse provoquent souvent des effets secondaires indésirables. Les troubles électrolytiques sont observés avec l'utilisation du furosémide ou de diurétiques épargnant le potassium. L'acidose plasmatique accompagnée d'hypokaliémie peut être grave après un traitement avec les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et leurs effets extra rénaux gênants.

Des éléments de substitution présentant moins d'effets secondaires ont été recherchés pour les traitements de la rétention d'eau chez la femme enceinte ou comme adjuvant à une cure d'amaigrissement...

La phytothérapie réapparaît depuis quelques années et oriente les recherches parmi les végétaux. Les plantes à réputation diurétique employées autrefois en tisanes, macérations, décoctions, nébulisats, œnolés... sont présentées maintenant sous formes galéniques mieux adaptées à la vie actuelle : gélules de plantes pulvérisées, ampoules, extraits secs...

Les différentes plantes qui font l'objet de ce travail ont été choisies parmi les 37 végétaux soumis à une étude réalisée par GUILLEREY (1982). Quatre espèces ayant montré une bonne activité diurétique lors de cette étude préliminaire ont été retenues :

- 1) . *L'Orthosiphon* : *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiacées)
- 2) . *La Piloselle* : *Hieracium pilosella* L. (Astéracées)
- 3) . *Le Sureau* : *Sambucus nigra* L. (Caprifoliacées)
- 4) . *La Busserole* : *Arctostaphylos uva ursi* Spreng. (Ericacées)

Une cinquième espèce, la racine de fenouil absente de l'étude précédemment citée, possède néanmoins une action sur la diurèse reconnue par la tradition et entrain dans la composition du sirop des cinq racines, elle est la cinquième plante étudiée.

5) . *Le Fenouil* : *Foeniculum dulce* D.C. (Apiacées)

II - 1.1 - 2 : PRÉPARATION DES EXTRAITS

Les extraits végétaux ont été réalisés selon des procédés traditionnels. Deux préparations ont été obtenues à partir de diverses plantes : un extrait aqueux et un extrait alcoolique. Les différents extraits et leur préparation sont résumés dans le tableau n° 1.

II - 1.1 - 2 - 1 : Extraits aqueux

Les extraits aqueux de sureau ou de fenouil sont obtenus par une infusion suivie d'une macération de 20 g de fleurs sèches ou 30 g de poudre de racine dans 300 ml d'eau distillée bouillante et abandonnés 24 heures à 45 ° C. Après filtration, le résidu est épuisé à froid avec de l'eau distillée à deux reprises. Le filtrat est alors lyophilisé.

Un nébulisat de *Busserole* est commercialisé par le Laboratoire Extra-Norm, l'Expansion Aromatique Française, Villejuif - France.

II - 1.1 - 2 - 2 : Extraits alcooliques

Les extraits hydroalcooliques de titre alcoolique faible sont préparés par macération à froid de 20 g de fleurs sèches de *Sureau* ou de 30 g de feuilles séchées de *Busserole* ou de poudre de racine de *Fenouil* dans 300 ml d'éthanol à 60°, 30° ou 14° respectivement. Cette macération est conduite à l'obscurité pendant 24 heures à 45° C ou 7 jours à température ambiante. Le macérat est filtré et épuisé à froid à deux reprises avec de l'eau distillée. L'alcool est éliminé sous pression réduite et la solution obtenue est lyophilisée directement ou après élimination d'un dépôt par centrifugation.

Un extrait alcoolique de titre alcoolique fort est réalisé par macération de 500 g de poudre de racine de *Fenouil* dans 1 500 à 2 000 ml d'éthanol à 96°. Après une agitation par intermittance pendant 26 heures à température ambiante, le macérat est filtré. Le résidu est repris avec de l'éthanol à 96° pendant 15 minutes sous agitation puis il est filtré une nouvelle fois. L'alcool est éliminé sous pression réduite.

Trois extraits hydroalcooliques du commerce ont été préparé selon des procédés différents.

- Une suspension intégrale de plante fraîche de *Busserole*, S.I.P.F., (*Laboratoire Vaillant - Defresne, Paris - France*) présente deux phases distinctes, un dépôt de matière végétale broyée et une solution hydroalcoolique limpide à 30 % v/v. L'alcool de cette dernière est éliminé sous pression réduite puis cette solution est lyophilisée.

- Des œnolés sont réalisés à partir de poudre de racine de *Fenouil* et de vin blanc à 14° (*Laboratoire Natura-Medica - Domazan - France*).

- Des extraits hydroalcooliques à 30 % *Orthosiphon* et *Piloselle* sont présentés sous forme de nébulisats réalisés à partir de plantes sèches (*Titrex - Laboratoire Vernin Melun*).

TABLEAU N° 1

EXTRAITS VÉGÉTAUX UTILISÉS DANS LA RECHERCHE PHARMACOLOGIQUE
SUR LA DIURÈSE DU RAT

PLANTE	Partie utilisée	Etat	Date réalisation du lyophilisat	Procédé d'extraction	Rendement du lyophilisat	Référence
Orthosiphon	Plante entière	Sec	84 - 85	Titrex Labo Vernin Extrait hydroalcoolique 30 v/v	20 %	DSH0
Piloselle	Plante entière	Sec	85	Titrex Labo Vernin Extrait hydroalcoolique 30 v/v	6,6 %	DSHP
Sureau	Fleur	Sec	84	Aqueux	18,6 %	DSHS1
				Hydroalcoolique 60 v/v sans centrifugation	18,6 %	DSHS2
				Hydroalcoolique 60 v/v avec centrifugation	15 %	DSHS3
Fenouil	Racine	Sec	87	Aqueux	23,9 %	DSHF1
			87	Hydroalcoolique 14°	23,8%	DSHF2
			85	Cérolé Labo Natura Medica Vin blanc 14°	3 %	DSHF3
					6 %	DSHF4
					12 %	DSHF5
					24 %	DSHF6
			87	Ethanolique 90°	10 %	DSHF7
Busserole	Feuille	Sec	85	Nébulisat aqueux Labo Extra Norm	16,6 %	DSHB1
			87	Hydroalcoolique 30°	28,9 %	DSHB2
		Frais	87	SIPF Labo Vaillant Defresne surnageant	36,5 %	DSHB3

**II - 1.2 DONNÉES BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE
DES DIVERSES ESPÈCES VÉGÉTALES**

II - 1.2 - 1 : ORTHOSIPHON STAMINEUS BENTH (Orthosiphon)

II - 1.2 - 1 - 1 : ETUDE BOTANIQUE

(BLAIS 1945, CECCHINI 1975, SHULTEZ et al. 1981)

II - 1.2 - 1 - 1 . 1 : Dénomination

Orthosiphon stamineus Benth.

Orthosiphon aristatum (BL.) Mig.

Orthosiphon grandiflorus (BL.) Bold.

Famille : Lamiacées.

Noms vernaculaires :

- Français : Thé de Java, Orthosiphon, Barbiflore, Moustache de chat.
- Anglais : Java tea.
- Italien : The di Giava, Balfodi gatto.
- Indes Néerlandaises
et Malaisie : Se, Sala séjan.
- Indien : Koemis - koetjing (Koumis).
- Indochine : Nao, Mo vi neokle, Kapen - prey.

II - 1.2 - 1 - 1 . 2 : Description

Orthosiphon stamineus Benth est une herbe vivace dressée de 0,30 à 0,90 m de haut.

• Les feuilles opposées de 4 à 8 cm de long sur 2 à 4 cm de large sont disposées en paires espacées et sont brièvement pétiolées (0,5 à 2 cm). Elles présentent une face inférieure gris-vert clair et une face supérieure vert foncé. Leur limbe ovale ou en forme de losange est asymétrique à la base et aigu au sommet. La marge présente sur les deux tiers supérieurs des dents profondes, irrégulières et peu nombreuses. Le pétiole ainsi que la nervure principale sont violacés.

- Les inflorescences terminales sont disposées en épis lâches. Le calice est court, la corolle bilabée en long tube est blanche ou bleu violacé pâle. Les étamines exsertes à filet bleu grêle sont deux fois plus longues que la corolle. Le style dépasse les étamines. L'aspect des étamines donne le nom malais de « Koemis Koetjing » (Moustache de chat) et « Barbiflore ».
- Le fruit est un tétrakène oblong avec des aspérités.

II - 1.2 - 1 - 1.3 : Chorologie

Orthosiphon stamineus Benth est répandu dans le Sud-est asiatique et pousse également en Amérique Tropicale et au Nord-est de l'Australie. Cette espèce surtout cultivée à Java et Sumatra a été introduite en Guyane Française.

II - 1.2 - 1 - 2 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES TRADITIONNELLES ET UTILISATIONS ACTUELLES

II - 1.2 - 1 - 2.1 : Indications thérapeutiques traditionnelles

Les fleurs mais surtout les feuilles d'*Orthosiphon* sont utilisées pour faciliter les fonctions digestive et rénale. Cette espèce est employée dans diverses affections intestinales, hépatique pour son action cholagogue, et rénale car elle active l'élimination hydrique, azotée et chlorurée. Cette drogue posséderait un pouvoir anticholestérolémiant (PARIS et MOYSE 1971, LOEPER et LESURE 1973, LECLERC 1976). L'intérêt de la médecine occidentale pour cette drogue date de la fin du XIX^{ème} siècle (PARIS et MOYSE 1971).

II - 1.2 - 1 - 2.2 : Posologie traditionnelle

Utilisé sous forme d'infusion à 5 % ou d'extrait fluide (0,10 à 0,50 g / jour) (PARIS et MOYSE 1971). Cette espèce entre dans la composition de tisanes soit à visées cholérétiques en association avec du kinkeliba et de l'artichaut, soit à visée diurétique comme la tisane des Chartreuses de Darbon.

L'*Orthosiphon* est également utilisé en mélange dans des formes commercialisées : Aromabyl (Laboratoire Phytaroma) ou seul, il a été commercialisé par le Laboratoire Gremy-Longuet sous forme de Siphuryl[®] actuellement supprimé.

Il est commercialisé seul en ampoules buvables par le Laboratoire Pierre Fabre Pharmacie sous le nom Urosiphon®.

Les feuilles sont récoltées au début de la floraison et séchées à l'abri de la lumière et de l'humidité.

II - 1.2 - 1 - 3 : COMPOSITION CHIMIQUE

(VAN ITALLIE 1886, PARIS et MOYSE 1971, VAN DER VEEN et al. 1979).

II - 1.2 - 1 - 3. 1 : Minéraux :

10 à 12 % de la matière sèche sont des minéraux renfermant essentiellement des sels de potassium.

II - 1.2 - 1 - 3. 2 : Glucoside :

L'orthosiphonine trouvée dans l'*Orthosiphon* en 1886 par VAN ITALLIE n'a encore pas de structure précise.

La sapophonine a été observée dans les feuilles d'*Orthosiphon*.

La saponine et d'autres saponosides présentes dans cette plante sont courantes chez les Lamiacées.

II - 1.2 - 1 - 3. 3 : Acides - alcools organiques :

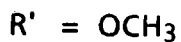
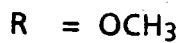
De nombreux acides organiques sont renfermés dans les feuilles d'*Orthosiphon*, par exemple :

- Acide citrique $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
- Acide lactique $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$
- Acide glycolique $\text{CH}_2\text{OH} - \text{COOH}$
- acide glycérique $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{COOH}$
- acide succinique $\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
- acide malique $\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CH OH} - \text{COOH}$

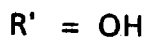
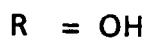
II - 1.2 - 1 - 3.4 : Flavonoïdes :

Quelques flavonoïdes sont présents dans l'*Orthosiphon* dont les cinq composés les plus importants sont les suivants :

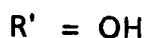
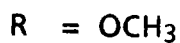
- Sinensetine 5, 6, 7, 3', 4' pentaméthoxy flavone (C₂₀ H₂₀ O₇)



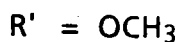
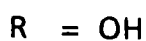
- Eupatorine = 3', 5 dihydroxy - 6, 7, 4' triméthoxy flavone (C₁₉ H₁₈ O₇)



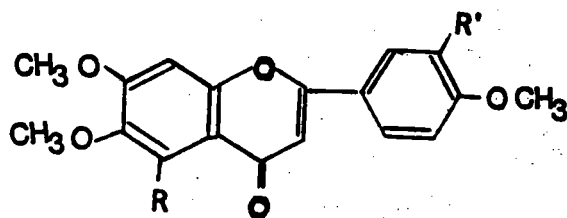
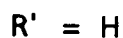
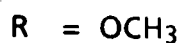
- 3' hydroxy 5, 6, 7, 4' tétraméthoxy flavone (C₁₉ H₁₈ O₇)



- 5 hydroxy 6, 7, 3', 4' tétraméthoxy flavone (C₁₉ H₁₈ O₇)



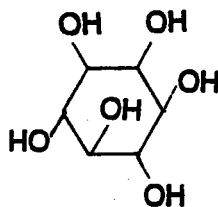
- 5, 6, 7, 4' tétraméthoxy flavone : tetramethyléther - scutellaréine



II - 1.2 - 1 - 3. 5 : Sucres :

De nombreux sucres sont trouvés dans les feuilles d'*Orthosiphon* (glucose, fructose . . .) L'inositol sous forme de myo-inositol (meso-inositol) représente 0,3 % des feuilles.

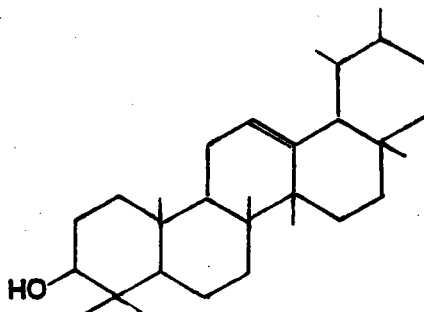
myoinositol = meso inositol



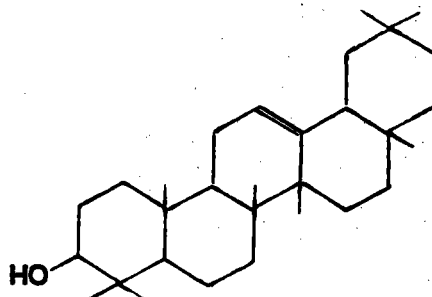
II - 1.2 - 1 - 3. 6 : Dérivés terpéniques :

Quelques alcools terpéniques sont renfermés dans les feuilles mais les terpéniques sont surtout sous forme de triterpènes pentacycliques : α et β amyrine.

- α amyrine

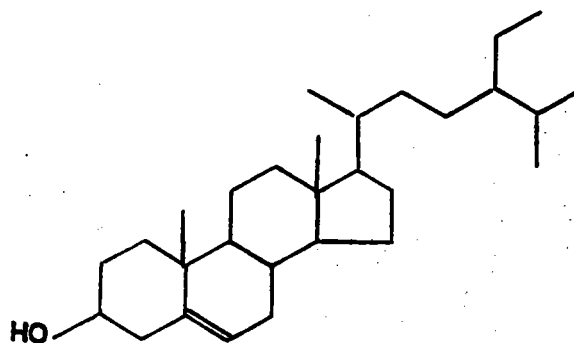


- β amyrine



II - 1.2 - 1 - 3. 7 : Stéroïdes :

L'essentiel stéroïdique est le plus important est le β sitosterol.



II - 1.2 - 1 - 3. 8 : Huiles essentielles :

Une huile essentielle peut être extraite dans les proportions de 0,5 % mais ses constituants sont inconnus.

II - 1.2 - 1 - 3. 9 : Composés divers :

La choline a été observée dans l'*Orthosiphon* comme dans de nombreuses autres lamiacées.

La bétaine a également été mise en évidence dans cette plante.

II - 1.2 - 1 - 4 : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES BIBLIOGRAPHIQUES

- Un extrait aqueux d'*Orthosiphon* administré per os chez le rat, en présence de surcharge hydrique hypotonique de NaCl à 0,5 % injectée par voie intra péritonéale sous un volume de 5 ml / 100 g, provoque une augmentation du volume urinaire éliminé durant 6 heures, mais proportionnellement les élévations des taux de sodium et de potassium sont faibles (GUILLERET 1982).
- Les doses de 50 et 500 mg / kg d'*Orthosiphon*, sous forme d'extrait aqueux et dilués dans de l'eau gommeuse, ont été administrées (10 ml / kg) per os chez le rat gavé avec une surcharge d'eau distillée (15 ml / kg). Les résultats montrent des augmentations des volumes, des taux du sodium et du chlorure dans les urines recueillies 6 heures après les traitements mais l'excrétion du potassium reste inchangée (LAFON 1987).
- A l'aide d'un protocole différent (administration per os d'une surcharge isotonique de 5 ml / 100 g et de doses croissantes d'extraits aqueux d'*Orthosiphon*), BURTIN (1983) observe une augmentation de la diurèse avec 50 mg / kg d'*Orthosiphon* alors qu'aux doses de 10 et 20 mg / kg, l'effet est nul, six heures après l'administration. Par voie intrapéritonéale l'injection de 50 mg / kg d'*Orthosiphon* accélère la vitesse d'élimination et la surcharge hypotonique de NaCl 0,4 5 % ou isotonique administrée 20 minutes auparavant (BURTIN 1983).

II - 1.2 - 2 : **HIERACIUM PILOSELLA L.** (Piloselle)

II - 1.2 - 2 - 1 : **ETUDE BOTANIQUE**

(LECLERC 1922, BONNIER 1934, BLAIS 1945, FOURNIER 1948, DUQUESNOIS et MEYLAENDER 1963, MEYLAENDER 1970, DELCOURT 1972, CECCHINI 1975, PETIT 1977, DELAVEAU 1978).

II - 1.2 - 2 - 1. 1 : **Dénomination** : **HIERACIUM PILOSELLA L.**

Famille : Asteracées.

Noms vernaculaires :

- Français : Oreille de souris ; oreille de rat ; Piloselle de rat ; épervière piloselle ; (petite auricule) ; épervière ; herbe à épervier ; Veluette.
- Allemand : Kleines-habichtskraut ; Nagelkraut ; Engelblume ; Muisoren ; Derkatenröschen ; Einblumiges - habichtskraut.
- Flamand : Langharig - havikskruid, Muisoor ; Muizenoor ; Nagelkruid.
- Italien : Pelosella ; Pilosella ; orecchio di-topo ; pelosetta ; Pelosina.
- Anglais : Mouse - ear ; fellon herb ; Common - hawkweed ; Ling - gowlands.

II - 1.2 - 2 - 1. 2 : **Description** :

Hieracium Pilosella L. est une plante herbacée vivace à fleurs jaunes de 0,10 à 0,15 m de haut (exceptionnellement 0,30 m).

La tige est florifère, sans feuille. Les feuilles sont en rosette appliquée sur le sol, entières, oblongues, grisâtres en-dessous et hérissées de poils sétiformes et longs sur les deux faces.

Les fleurs sont jaune clair (mai - septembre) en capitules solitaires et ligulés sur de longs pédoncules velus dressés. L'involucre présente des bractées velues inégales.

Les fruits sont des akènes surmontés d'une aigrette de soies égales et simples. Gris blancs, ils sont côtelés et denticulés vers la base de l'aigrette.

La racine est formée par une souche horizontale à stolons aériens feuillés.

Toute la plante renferme un latex blanc, surtout abondant dans la racine qui brunit à l'air et s'épaissit en une masse visqueuse de saveur légèrement amère .

II - 1.2 - 2 - 1.3 : Chorologie

Hieracium Pilosella L. est répandue en Europe jusqu'à la limite de la zone Arctique. Cette plante, très rare dans les régions méditerranéennes, pousse à l'ouest de l'Asie, au nord de l'Afrique et en Amérique du Nord. Elle apparaît essentiellement sur les sols secs et sablonneux, dans les landes claires, les terrils du nord de la France et les remblais jusqu'à 3 000 mètres d'altitude.

II - 1.2 - 2 - 2 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES TRADITIONNELLES ET UTILISATIONS ACTUELLES

(LECLERC 1922, FOURNIER 1948, DUQUESNOIS et GREIB 1953, DUQUESNOIS et GREIB 1956, DUQUESNOIS 1957, GREIB 1957, PARIS et MOYSE 1971, VALNET 1983).

II - 1.2 - 2 - 2.1 : Indications thérapeutiques traditionnelles

La *Piloselle* est présente sous différentes formes : plante entière, fraîche ou sèche, fleurs et feuilles, extrait fluide, poudre de plante, suc frais de juin à octobre . . . Elle est utilisée pour ses propriétés anti infectieuse, antibactérienne digestive, vulnéraire, diurétique. En effet, cette plante active contre les brucelloses, les fièvres, la jaunisse, les calculs biliaires est également employée lors de fatigue et de convalescence . . . Elle est connue pour ses actions hypocholestérolémiante et diurétique et elle aide à l'élimination des chlorures et de l'urée. La *Piloselle* est donc indiquée dans les œdèmes, la goutte et l'ascite. Pour leurs propriétés hémostatique et cicatrisante, la poudre de *Piloselle* et le suc frais sont non seulement appliqués en emplâtre sur les blessures et pour les saignements de nez mais également absorbés pour les ulcères internes.

II - 1.2-2-2.2 : Posologie traditionnelle

La plante entière est surtout utilisée en infusion (10 g par litre de plante fraîche ou 100 g par litre de plante sèche) qui est prise entre les repas (de l'ordre de 2 à 3 tasses par jour).

II - 1.2-2-2.3 : Utilisations actuelles

La *Piloselle* est employée en homéopathie sous forme de teinture mère, préparée avec la plante fraîche récoltée en pleine floraison. L'extrait fluide stabilisé ou la gélule de poudre de plante sont également prescrits.

La *Piloselle* entre dans la composition du Pilosuryl[®] (Laboratoire SINBIO (Pierre Fabre médicaments - France) stimulant de l'élimination rénale en absence d'activité spécifique actuellement démontrée (VIDAL 1987). L'usage vétérinaire de la *Piloselle* est également important (PONS 1988).

II - 1.2-2-3 : COMPOSITION CHIMIQUE

(FOURNIER 1948, DUQUESNOIS et GREIB 1953, DUQUESNOIS et GREIB 1956, DUQUESNOIS 1957, GREIB 1957, HAAG - BERRURIER 1958, HAAG - BERRURIER et DUQUESNOIS 1963 (a) (b), PARIS et MOYSE 1971, SHELUTO et GLYZIN 1977, DELAVEAU 1978, HARBONE 1978).

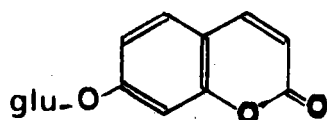
II - 1.2-2-3.1 : Hétérosides :

Des hétérosides ont été trouvés dans la *Piloselle*.

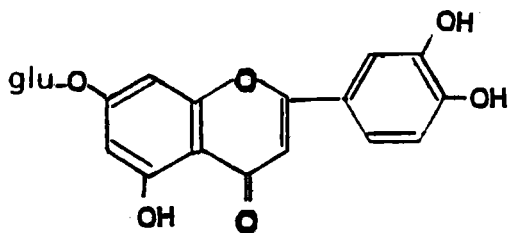
Les principaux sont l'ombelliférone ou hydroxy 7 coumarine libre ou à l'état 7β glucoside (0,20 à 0,60 g / 100 g feuilles sèches) et une flavone qui est la 7β glucoside de la luteoline ou luteolol 7 glucoside ou luteoloside.

Les fleurs jaunes renferment 0,12 % de lutéoline libre.

- Ombelliférone (hydroxy 7 coumarine à l'état 7β glucoside)



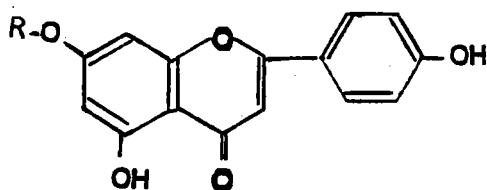
- Luteoloside (luteolol 7 glucoside ou tetrahydroxy 5, 7, 3', 4' flavone) à l'état 7 glucoside



- La *Piloselle* possède également un hétéroside de l'apigénine qui serait le 5, 7, 4' trihydroxyflavone avec une chaîne sucrée en position 7 formée de glucose et d'arabinose.

- Luteoline à l'état 7 glucoside

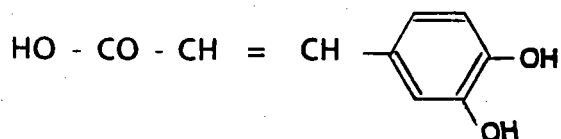
- Apigénine : R = H



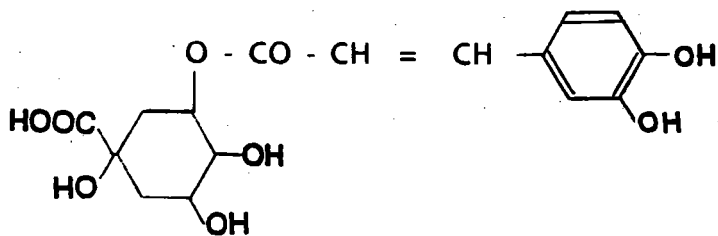
II - 1.2-2-3.2 : Acide phénol :

Deux acides - phénols sont renfermés dans la *Piloselle*.

- acide caféique : acide dihydroxy - 3, 4 cinnamique



- acide chlorogénique .. : cafeyl - 3 quinone



II - 1.2 - 2 - 3.3 : Autres composés :

D'autres composés sont contenus dans la *Piloselle* tels que :

- Eau : 80,6 % d'eau dans la plante fraîche
- Pigment phénolique: isotine (isoétine)
isoetine : coloration des fleurs
5, 7, 2', 4', 5' pentahydroxyflavone et en 7 glucoside
- Tanins en forte proportion
- Mucilage et résine
- Substance amère
- Glucide
- Substances albuminoïdes
- Manganèse en grande quantité
- Inuline dans les racines
- Acide ascorbique 8,9 % plante fraîche
- Anthocyane orangé dans les fleurs périphériques.

II - 1.2 - 2 - 4 : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES BIBLIOGRAPHIQUES

Un extrait aqueux de *Piloselle* (plante entière) a été administrée per os à la dose de 50 mg de plante sèche / kg chez le rat déjà traité par voie intrapéritonéale avec une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,5 % sous un volume de 5 ml / 100 g. Il entraîne une augmentation de la diurèse après 6 heures d'étude, une élévation moindre de l'élimination du sodium et aucune variation du taux du potassium urinaire (GUILLEREY 1982).

L'extrait aqueux de *Piloselle* (plante entière) testé par LAFON (1987) selon un protocole différent n'est pas actif sur la diurèse du rat aux doses de 50 et 500 mg plante sèche / kg.

II - 1.2 - 3 : SAMBUCUS NIGRA L. (Sureau noir)

II - 1.2 - 3 - 1 : ETUDE BOTANIQUE

BONNIER 1934, PERROT 1943-1944, FOURNIER 1948, BEZANGER - BEAUQUESNE 1961, PARIS et MOYSE 1971, KUENSCH et TEMPERLI 1979.

II - 1.2 - 3 - 1. 1 : Dénomination : *Sambucus nigra* L.

Famille : Caprifoliacées.

Noms vernaculaires :

- Français : Sureau ; Sureau noir ; Suseau ; Susier ; Haut bois ; Grand sureausus ; Seuillon ; Sambuc ; Saou.
- Allemand : Holunder ; Flieder ; Alhorn ; Schwarzerholunder ; Holder schibchen.
- Flamand : Vlier ; Vlierboom ; Holderboom ; Flierenboom.
- Italien : Sambuco ; Sambuco-nostrale ; Zambucco ; Zambucco- arboreo.
- Anglais : Elder ; Elderberry ; Alderne ; Blackfruited ; Hilder ; Pipe-tree ; Judas-tree ; Devil's wood.

II - 1.2 - 3 - 1. 2 : Description

Sambucus nigra L. est un arbuste à feuilles caducs de 2 à 5 mètres de haut pouvant atteindre 10 mètres.

- Les tiges sont couvertes d'une écorce liégeuse grise brune et verruqueuse. Les rameaux sont mous et cassants, ils renferment de la moëlle blanche. Les feuilles opposées sont formées de 5 à 7 folioles portées sur des pétioles secondaires très nets. Ces folioles sont ovales, longues, aigûes au sommet et dentées sur les bords. Les feuilles ont souvent de très petites stipules à leur base parfois en forme de glandes nectarifères. Elles ont une odeur désagréable.

- Les fleurs, petites, blanches et odorantes apparaissent en juin. Elles sont disposées en grandes corymbes (fausses ombelles) de 10 à 25 cm de largeur. La surface supérieure du corymbe est généralement plane, celui-ci est formé

par 5 branches principales se ramifiant. Chaque fleur présente 5 sépales, 5 pétales soudés en roue, 5 étamines soudées à la corolle, à anthère jaunâtre, 3 carpelles et 3 stigmates sessiles. L'ovaire est infère.

- Le fruit est une baie noire violacée contenant trois graines de 3 à 6 mm de diamètre.
- La racine est ligneuse. A la base de la tige apparaissent des rejets allongés et droits.

II - 1.2-3-1.3 : Chorologie

Sambucus nigra L. est une plante rudérale nitrophile qui pousse dans les bois clairs un peu humide, près des murs et des haies. Cette espèce paleo-tempérée eurosibérienne se trouve en Europe moyenne jusqu'à 1 000 m d'altitude et s'étend jusqu'à la partie moyenne de la presqu'île scandinave. Elle est plus rare dans le Jura, les Ardennes, les Alpes Maritimes, l'Hérault et le littoral. Le sureau se rencontre également en Arménie, Caucase, Afrique du Nord, Asie Mineure et Sibérie Occidentale.

II - 1.2-3-2 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES TRADITIONNELLES ET UTILISATIONS ACTUELLES

BONNIER 1934, FOURNIER 1948, PARIS ET MOYSE 1971, DEBUIGNE 1974, BEZANGER - BEAUQUESNE et al. 1980.

II - 1.2-3-2.1 : Indications thérapeutiques traditionnelles

Sambucus nigra L. est utilisé pour diverses propriétés. Dépurative, révolutive, émolliente, galactogène, mais surtout sudorifique et diurétique. Les baies, la seconde écorce, les feuilles et les fleurs sont actives, mais l'étude porte uniquement sur des extraits de fleurs. Pour leurs différentes actions, diurétique, sudorifique, galactogène et émolliente, l'infusion de fleurs de sureau est employée par voie interne pour soigner les fièvres, bronchites, rhumatismes, œdèmes, ascites... mais aussi par voie externe pour traiter les engelures, enflures, brûlures, conjonctivites et inflammations érysipeleuses.

Les fleurs sont également utilisées comme aromatisant.

II - 1.2 - 3 - 2. 2 : Posologie traditionnelle

L'infusion de 10 à 50 g de fleurs par litre d'eau est ingérée dans la journée pour traiter un état grippal. La décoction de 50 g de fleurs séchées par litre d'eau entraîne une bonne action sudorifique. Il est également conseillé de prendre, le matin à jeun, un demi-verre de vin blanc où à macérer 4 g de fleur en poudre durant la nuit pour avoir « une bonne voix ».

D'autres préparations à base de fleurs de *Sureau* se rencontrent dans les usages comme le vinaigre de sureau, l'oxymel ou le vinaigre surard.

II - 1.2 - 3 - 2. 3 : Utilisations actuelles

Les fleurs de *Sureau* entrent dans la composition de nombreuses tisanes diurétiques, sudorifiques, purgatives et rafraîchissantes :

- Tisane de fleurs de sureau, de tilleul et de sauge.

ou de tisanes commercialisée :

- Tisane Saint - Urbain (Laboratoire Unipharma)
- Tisane des Familles (Laboratoire Moderne)
- Tisane Boribel n° 4 (Laboratoire Monal)

Les fleurs doivent être récoltées de fin mai à juillet lorsqu'elles sont bien épanouies. Leur odeur forte disparaît à la dessiccation qui est rapide dans un lieu sec et aéré.

L'utilisation du *Sureau* en homéopathie a trois grandes indications :

- Les voies respiratoires supérieures ;
- Les glandes sudoripares ;
- L'appareil rénal.

II - 1.2-3-3 : COMPOSITION CHIMIQUE DES FLEURS

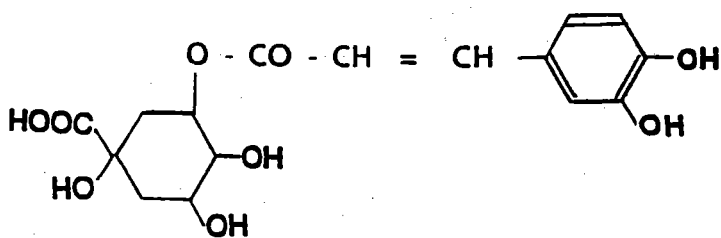
BONNIER 1934, BEZANGER - BEAUQUESNE 1961, HAJKOVA et BRAZDOVA 1963, KLAUSS et SCHMERSAHL 1964, PARIS ET MOYSE 1971, RICHTER et WILLUHNG 1974, HAENSEL et KUSSMAUL 1975, HARBONE et MABRY 1975, RADU et al. 1976, RICHTER et GUENTER 1977, WILLUHNG et RICHTER 1977.

II - 1.2-3-3.1 : Minéraux :

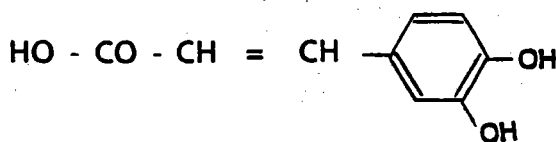
Les fleurs de *Sureau noir* renferment 8 à 9 % de minéraux surtout formés de sels de potassium Ces derniers sont de l'ordre de 2,6 % dans les fleurs fraîches. S' y trouvent également des sels de calcium, du cuivre et du fer.

II - 1.2-3-3.2 : Acides phénols :

Les acides phénols contenus dans les fleurs de *Sureau* sont l'acide chlorogénique et l'acide caféique.



Acide chlorogénique



Acide caféique

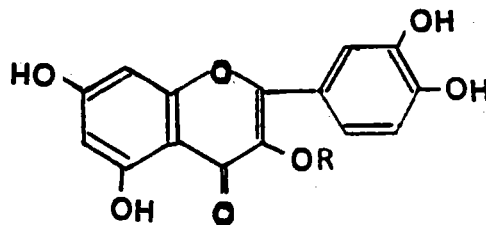
II - 1.2-3-3.3 : Flavonoïdes :

Des flavonoïdes sont de 2,24 à 3,04 % des fleurs.

La rutine ou rutoside en est le principal représentant (1,8 % dans les fleurs selon FOURNIER (1948) (3 % dans les fleurs sèches selon PARIS ET MOYSE (1971), par hydrolyse il donne le quercetol.

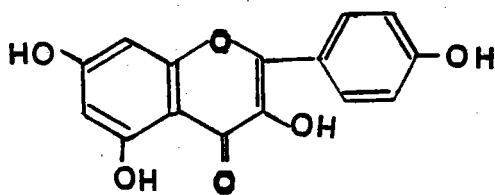
L'isoquercitoside et le kaempferol ont également été observés dans ces fleurs.

rutine = rutoside
= quercetol 3 rhamnoglucoside
R = rham - glu



quercetol R = H

isoquercitósido = quercetol 3 glucoside
R = glu



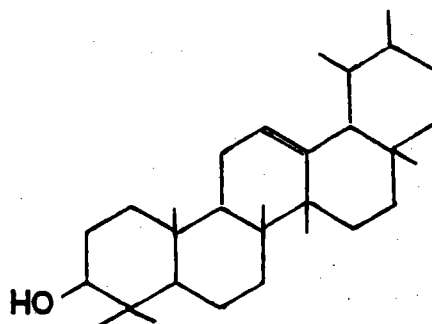
kaempferol

II - 1.2 - 3 - 3.4 : Dérivés Terpéniques :

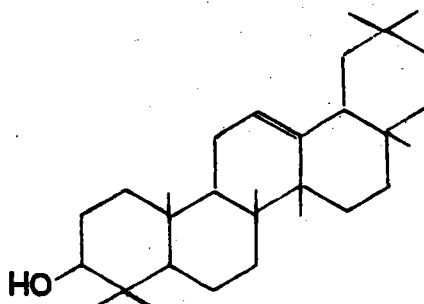
Deux alcools triterpéniques ont été mis en évidence dans les fleurs, (1,02 % des fleurs) dont 93 % sont estérifiés par des acides gras. L'acide ursolique et 20 β hydroxy ursolique ont également été observés dans cette plante.

Dans les fleurs se trouvent aussi du : Lupeol, Cycloartenol, 24 - Méthylène Cycloartenol, Cycloencalenol.

- α amyriane



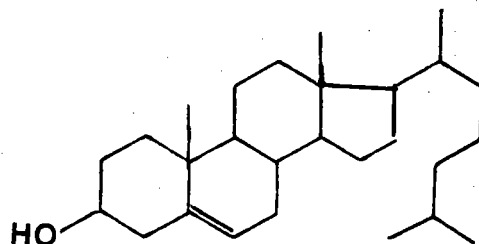
- β amyriane



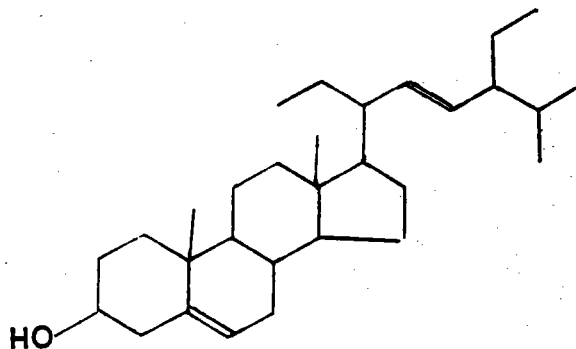
II - 1.2 - 3 - 3. 5 : Stéroïdes :

Quelques stéroïdes existent aussi dans ces fleurs sous forme libre ou estérifiée avec des acides gras, notamment avec l'acide palmitique et avec des sucres.

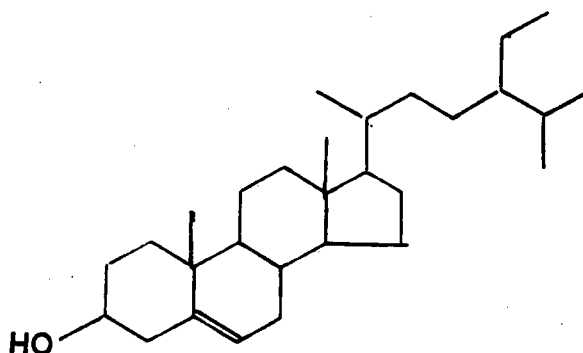
- cholesterol



- β stigmasterol



- β sitostérol



II - 1.2 - 3 - 3. 6 : Acides gras :

Divers acides gras ont été trouvés dans les fleurs de *Sureau*. Les principaux sont les acides palmitique, malique, valériannique, citrique, acétique, vinique, linoléique, oléique et linoléinique.

II - 1.2-3-3.7 : Huiles essentielles :

Des huiles essentielles et plus particulièrement une huile de consistance butyreuse avec un terpène de formule $C_{10}H_{16}$ sont renfermées dans les fleurs de *Sureau* (0,30 % dans les fleurs : PARIS et MOYSE 1971). Cette huile particulière est dite « huile de *Sureau* noire ».

II - 1.2-3-3.8 : Autres composés :

- Eau : 6 à 8 % des fleurs fraîches
- Mucilages
- Glucides (2,5 % de fleurs fraîches dont 0,25 % de saccharose)
- Choline
- Tanins
- Résines.

II - 1.2-3-4 : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES BIBLIOGRAPHIQUES

- Un extrait aqueux de fleurs de *Sambucus nigra* L., administré per os chez le rat, en présence de surcharge hydrique hypotonique de NaCl à 0,5 % injectée par voie intrapéritonéale sous un volume de 5 ml / 100 g, entraîne une augmentation de la diurèse à la dose de 50 mg de plante sèche / kg alors qu'à 500 mg plante sèche / kg l'action est nulle. Le même extrait administré par voie intraveineuse au rat perfusé avec une surcharge hydrique isotonique de 5 ml / 100 g / heure provoque une augmentation du volume urinaire à partir de la dose de 50 mg plante sèche / kg. L'effet maximal a été noté à 75 mg / kg et s'annule à 100 mg / kg (GUILLEREY 1982).

- Contrairement à cette première expérimentation qui montre une dose limite d'efficacité REBUELTA et al. (1983 (b)) observent une augmentation de la diurèse avec une dose de 1,2 g plante sèche / kg. En effet, l'administration orale de divers extraits de fleurs de *Sureau*, dont l'infusion, chez le rat en présence d'une faible ingestion d'eau distillée (2 ml / 100g) est active sur la diurèse. Il en est de même pour RÁCZ-KOTILLA et RÁCZ (1977) qui montrent l'existence d'une action salidiurétique chez le rat, avec des doses de 500, 1 000 et 1 500 mg / kg.

II - 1.2 - 4 : **ARCTOSTAPHYLOS UVA URSI (L.) Spreng.** (Busserole)

II - 1.2 - 4 - 1 : **ETUDE BOTANIQUE**

(FOURNIER 1948, PARIS ET MOYSE 1971, STAHL ET AL. 1975, MORETTI 1977, BEZANGER - BEAUQUESNE 1980).

II - 1.2 - 4 - 1.1 : **Dénomination** : *Arctostaphylos uva ursi* (L.) Spreng

Famille : Ericacées.

Noms vernaculaires :

- Français : Busserole ; Buisserole ; Bruxerolle ; Arbousier trainant ; Raisin d'ours ; Petit buis ; et en Savoie Précotze ou Rodzet.
- Allemand : Bâentraube
- Anglais : Bearberry
- Italien : Uva d'orso - Uva ursina.

II - 1.2 - 4 - 1.2 : **Description** :

Arctostaphylos uva ursi (L.) SPRENG est un arbrisseau toujours vert à tiges rampantes poussant en massifs denses ou en vastes coussins. Cette plante ligneuse de 15 à 30 cm de haut (quelquefois 1 mètre) présente des rameaux florifères légèrement dressés.

Les tiges sont longues et portent des feuilles persistantes, coriaces, épaisses et entières.

Les feuilles, à pétiole très court, sont spatulées et glabres, rarement obovales. Elles présentent une face supérieure brillante, vert jaune à vert foncé avec des nervures marquées et une face inférieure plus claire.

Les fleurs apparaissent d'avril à juillet par groupes de 3 à 12 à l'extrémité des rameaux. Elles forment des grappes serrées blanches rosées de petits grelots courtement dentés. Le calice a cinq dents, la corolle est rosée, les dix étamines ont un filet velu et l'ovaire à cinq loges est surmonté d'un style unique.

Les fruits sont des baies globuleuses et comestibles de 4 à 6 millimètres de diamètre. Ils rougissent à maturité et leur saveur est astringente. Le nom de «Raisin d'ours» est dû, paraît-il du fait que les ours raffoleraient de ces fruits farineux.

II - 1.2 - 4 - 1.3 : Chorologie

Arctostaphylos uva ursi (L.) Spreng pousse en Europe, à l'exception du Sud Est, en Asie Septentrionale, Amérique du Nord, Scandinavie et Russie (Balkans). Il se trouve surtout dans les lieux secs, ombragés et pierreux jusqu'à 2 500 mètres d'altitude. La *Busserole* est rare dans le Jura, exceptionnelle dans les Vosges, la Bourgogne et l'Auvergne.

II - 1.2 - 4 - 2 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES TRADITIONNELLES ET UTILISATIONS ACTUELLES

(FOURNIER 1948, PARIS et MOYSE 1967, PARIS et MOYSE 1971, STAHL et al. 1975, MORETTI 1977)

II - 1.2 - 4 - 2.1 : Indications thérapeutiques traditionnelles

Les feuilles de *Busserole* sont prescrites dans diverses affections pour ses propriétés antiseptiques, astringentes et diurétiques. Les feuilles pulvérisées calment les «douleurs néphrétiques», font disparaître les mucosités et les petits calculs urinaires et soignent les blennorragies aiguës.

L'action astringente est utilisée contre les diarrhées chroniques, les hémorragies passives : la leucorrhée chronique, les hémoptysies et la phthisie ...

Cette plante est également utilisée dans les accouchements et les métrorrhagies car elle serait un stimulant musculaire des fibres utérines.

Autrefois, elle était mélangée au tabac, employée dans des sirops et dans la préparation de colorants non comestibles. Elle sert dans certaines industries pour son action astringente : tanneries des peaux ...

Les feuilles sont récoltées toute l'année avec une préférence pour l'été, séchées en plein air et au soleil.

II - 1.2 - 4 - 2. 2 : Posologie traditionnelle

Les feuilles de *Busserole* sont prises sous forme d'infusion à 10 % (PARIS 1971) ou 20 % 3 à 4 tasses par jour, de décocté à 10 % ou d'extrait aqueux. Elle est aussi prescrite sous forme de poudre, 2 à 8 g par jour en cachet de 0,50 g ou bien dans du vin blanc, du lait, du miel...

La *Busserole* est mélangée également avec des cônes de houblon et des baies de génevrier et utilisée en tisane.

II - 1.2 - 4 - 2. 3 : Utilisations actuelles

La *Busserole* représente 13 % du mélange de la tisane diurétique « URO - TISAN au Berberis » (U 276015326 des Laboratoires Lehning - Metz).

II - 1.2 - 4 - 2. 4 : Toxicité

Une utilisation prolongée de la drogue peut entraîner un empoisonnement par l'hydroquinone et à forte dose, la haute teneur en tanin peut entraîner la perte de l'appétit, des nausées et des vomissements.

II - 1.2 - 4 - 3 : COMPOSITION CHIMIQUE DES FEUILLES

(FOURNIER 1948, PARIS et MOYSE 1967, PARIS et MOYSE 1971, STAHL et al. 1975, MORETTI 1977, JAHODAR et al. 1978, MALTERUD 1980, PROLIAC 1980, LEIFERTOVA et al. 1981, JAHODAR et al. 1981)

II - 1.2 - 4 - 3. 1 : Phénols:

Des dérivés phénoliques ont été trouvés dans les feuilles d'*Arctostaphylos uva ursi* (L.) Spreng. Les principaux sont l'arbutoside ou arbutine (1,6 à 3,5 % des feuilles, FOURNIER 1948), et le méthyl arbutoside.

De l'hydroquinone et de l'ester mono éthylique de l'hydroquinone ou P. méthoxyphénol sont aussi renfermés dans la *Busserole*, et en quantité moindre du Gallo-yarbutine et Rhododendrine. L'arbutoside est en concentration variable selon l'âge et le lieu où pousse la plante. Ce composé incolore, est hydrolysable par l'émuline en glucose et hydroquinol, ce dernier est rapidement oxydé en hydroquinone brune.



- Hydroquinone $R_1 = R_2 = H$
- p Methoxyphenol $R_1 = H, R_2 = CH_3$
- Arbutoside $R_1 = C_6H_{11}O_5, R_2 = H$
- Methylarbutoside $R_1 = C_6H_{11}O_5, R_2 = CH_3$

II - 1.2 - 4 - 3. 2 : Dérivés Terpéniques :

Les triterpènes observés dans les feuilles de *Busserole* appartiennent à 2 séries : Série URSA 12^{ème} et série OLÉANA 12^{ème} qui sont habituellement renfermées chez les éricacées. Les deux principaux sont : l'acide ursolique ou ursone et l'uvaol.

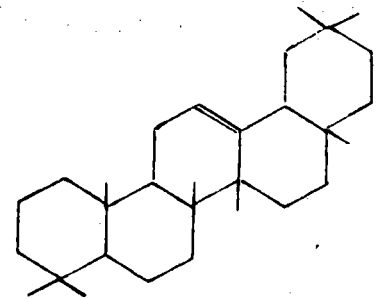
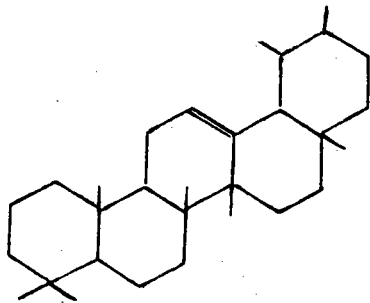
α amyrine a été aussi trouvé dans cette plante ainsi que l'acétate d' α amyrine, la β amyrine et l'acétate de β amyrine.

Le lupéol et son acétate présents dans la *Busserole* n'appartiennent pas à ces séries.

Série URSA 12^{ème}

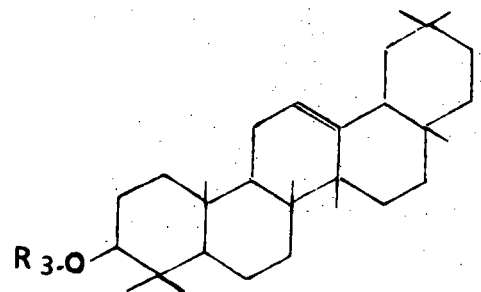
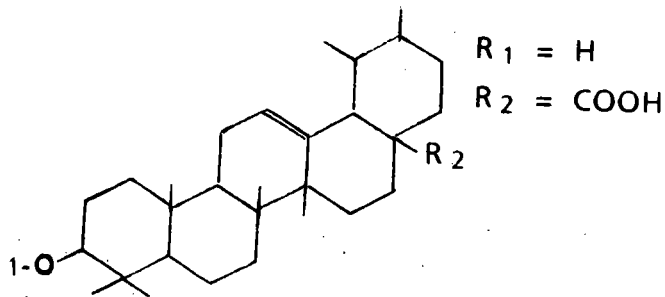
et

Série OLÉANA 12^{ème}



- Acide ursolique ou ursone

- β amyrine $R_3 = H$



- Uvaol $R_1 = H$
 $R_2 = CH_2OH$

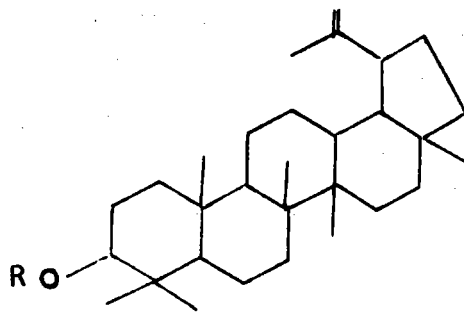
- Acétate de β amyrine
 $R_3 = COCH_3$

- α amyrine $R_1 = H$
 $R_2 = CH_3$

- Acétate de amyrine $R_1 = COCH_3$
 $R_2 = CH_3$

- Lupéol $R = H$

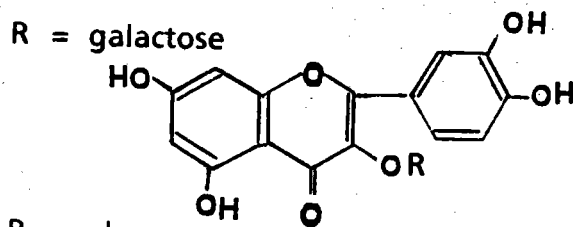
- Acétate de lupéol
 $R = COCH_3$



II - 1.2 - 4 - 3. 3 : Flavonoïdes :

Deux flavonoïdes sont présents dans les feuilles de cette plante, l'Hypéroside (3 - galactoside de quercétol) et l'isoquercitoside (3 - glucoside de quercétol).

- Hypéroside : 3 galactoside de quercétol



- Isoquercitoside : 3 - glucoside de quercétol $R = \text{glucose}$

II - 1.2 - 4 - 3. 4 : Acides organiques :

Des acides organiques tels que l'acide malique, citrique, formique et quinique sont renfermés dans la Busserole.

- Acide malique $H-COH - COOH$
 $|$
 $CH_2 - COOH$

- Acide citrique $CH_2 - COOH$
 $|$
 $C - OH - COOH$
 $|$
 $CH_2 - COOH$

- Acide formique $H - COOH$

- Acide quinique
-

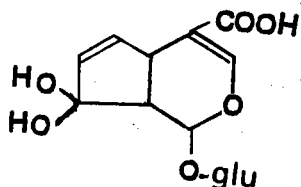
II - 1.2 - 4 - 3. 5 : Tanins :

Des tanins en grandes quantités (7,9 à 27 % tanins, 30 à 40 % de tanins dans les feuilles brunes ont été mis en évidence dans les feuilles de *Busserole*.

Ce sont essentiellement des tanins galliques (10 %) renfermant des acides gallique et ellagique (6 à 12 % des feuilles).

II - 1.2 - 4 - 3. 6 : Iridoïdes :

Des composés iridoïdes sont rencontrés dans les feuilles de *Busserole* : dérivés de l'asperuloside et de l'aucubine et dérivés de la monotropéine



Dans les racines, à côté de ces mêmes composés iridoïdes se trouve le 10 - decarboxyl iridoïde glucoside unedoside.

II - 1.2 - 4 - 3. 7 : Autres composés :

D'autres composés couramment trouvés dans les végétaux ont été observés dans celui-ci :

- Sels minéraux : (2 à 3 % des feuilles)
- Eau : 8 à 10 % des feuilles sèches ou 7,43 % dans feuilles sèches et 45,3 % dans feuilles fraîches.
- Les mucilages, des corps résineux et des traces d'essence (0,01 %) sont également présents dans cette plante.

II - 1.2 - 4 - 4 : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES BIBLIOGRAPHIQUES

- 5 mg de *Busserole* sèche / kg, administrés per os à un rat en présence d'une surcharge hydrique hypotonique de NaCl à 0,5 %, sous un volume de 5 ml / 100 g et administré par voie intrapéritonéale, entraîne une augmentation importante de volume urinaire six heures après l'ingestion. L'élimination du sodium et du potassium et l'osmolarité mesurée dans ces urines montrent une élévation plus ou moins proportionnelle à celle des volumes (GUILLEREY 1982).

II - 1.2 - 5 : FOENICULUM DULCE D. C. (*Fenouil doux*)

II - 1.2 - 5 - 1 : ETUDE BOTANIQUE

(BONNIER 1934, FOURNIER 1948, PARIS et MOYSE 1967, PALAISEUL 1972, BEZANGER - BEAUQUESNE et al. 1980, ABDALLAH 1981)

II - 1.2 - 5 - 1.1 : Dénomination : *Foeniculum dulce* D. C. (*Fenouil doux*)

Famille : Apiacées.

Noms vernaculaires :

- Français : Fenouil, Fenouil commun, Fenouil officinal, Aneth doux, Fenouil amer, Fenouil des Vignes .
- Allemand : Fenchel - Echter - Fenchel - Gemeiner - Fenchel.
- Anglais : Fennel - Spingel Dill - Finckle - Sweat - fennel.
- Italien : Finocchio - Finocchio-Agro - Finocchio-Fonte - Finocchio Salvatico - Finocchio dulce.
- Flamand : Venkel - Fenkel Foele.
- Espagnol : Hinojo.

Il existe deux sous-espèces de *Fenouil*, le *Foeniculum piperatum* (UCRIA) ou «Fenouil d'âne » non cultivé et le *Foeniculum vulgare* (MILL.) encore appelé *Capillaceum* (GILIB.). De cette dernière, quatre variétés sont habituellement observées :

- Variété vulgare (MILL.) ou Fenouil amer ;
- Variété azoricum (MILL.) ou Fenouil bulbeux, Romain ou de Florence ;
- Variété dulce (MILL.) ou Fenouil doux ;
- Variété panmorium D. C. ou Fenouil de l'Inde.

II - 1.2 - 5 - 1.2 : Description :

Le *Fenouil* est une grande plante herbacée aromatique de un à deux mètres de hauteur. C'est une plante vivace plus ou moins glauque.

Les feuilles supérieures sont découpées en fines lanières presque filiformes munies d'une gaine bien développée plus longue que le limbe.

Les inflorescences, observées de juillet à septembre, sont formées par de grandes ombelles de petites fleurs jaunes verdâtres possédant jusqu'à 25 rayons. Le calice montre au sommet un rebord assez épais et les pétales sont enroulés en dedans et légèrement échancrés au sommet.

Le fruit est un diakène formé de deux méricarpes. Il est élliptique de un centimètre de long et deux à trois millimètres de large et n'est pas aplati parallèlement à la cloison. Chaque moitié du fruit présente cinq côtes saillantes non ailées. La racine principale est fusiforme, plus ou moins ramifiée, blanchâtre longue et renflée.

II - 1.2 - 5 - 1.3 : Chorologie

Le *Fenouil* pousse essentiellement dans les endroits arides ou incultes, les talus et les terrains calcaires pierreux, et sur les pentes de basses montagnes exposées au sud. Il se rencontre dans la région méditerranéenne (Midi de la France, Italie, Afrique du Nord, Israël) mais aussi dans l'Europe Centrale et Méridionale, l'Asie Occidentale (Japon, Inde) et en Amérique.

En France, il est commun dans l'Ouest et le Dauphiné mais rare en Dordogne, dans l'Eure et les environs de Paris.

II - 1.2 - 5 - 2 : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES TRADITIONNELLES ET UTILISATIONS ACTUELLES

(BONNIER 1934, FOURNIER 1948, PARIS et MOYSE 1967, PALAISEUIL 1972, NIIHO et al. 1976, BEZANGER-BEAUQUESNE et al. 1980, DEVOTTERO et al. 1980, FORSTER et al. 1980, PULEO 1980, KOIKE et al. 1986, SYED et al. 1986).

II - 1.2 - 5 - B.1 : Indications thérapeutiques traditionnelles

La racine de *Fenouil* est essentiellement connue pour ses propriétés diurétique et apéritive. Elle est utilisée contre l'oligurie, la néphrite, les calculs et les inflammations de la vessie et des reins. Elle stimule également la digestion et est donc prescrite dans les cas de calculs et insuffisance biliaire.

La plante entière est antispasmodique, stomachique, tonique, galactogène et à forte dose emmenagogue. En cataplasme, la plante entière calme les douleurs et les inflammations.

L'huile essentielle renfermée dans la plante et plus particulièrement dans les graines présente une activité antimicrobienne sur divers microorganismes et surtout sur le *Vibrio Cholera*. L'huile essentielle riche en anéthol et en polymères de l'anéthol est un agent œstrogénique qui est utilisé dans la ménopause.

De plus, l'extrait de *Fenouil* renferme des acides gras inhibant la croissance des microorganismes responsables de caries dentaires et autres affections buccales.

Les racines de *Fenouil* sont récoltées en automne, lavées, sélectionnées puis séchées.

II - 1.2 - 5 - 2. 2 : Posologie traditionnelle

La racine de *Fenouil* est prescrite sous forme d'infusion préparée avec une cuillerée à soupe de racine fraîche par tasse et consommée à la dose de 2 à 3 tasses par jour.

Elle est également utilisée sèche sous forme de décoction avec 20 à 30 g de racine par litre d'eau et prise à raison d'un verre à Bordeaux après chaque repas.

Du vin diurétique est réalisé par macération de 20 à 30 g de racine dans un litre de vin blanc.

La racine de *Fenouil* fait partie des cinq racines majeures diurétiques et apéritives, elle entre dans la composition du sirop des cinq racines avec l'Ache, le Persil, l'Asperge et le Petit Houx.

II - 1.2 - 5 - 2. 3 : Utilisations actuelles

La racine de *Fenouil* se trouve sous forme de œnolé macérat hydro alcoolique dans des ampoules (*Laboratoire Natura Medica Domazan - France*).

II - 1.2 - 5 - 2. 4 : Toxicité

A trop forte dose, les semences et l'essence de *Fenouil* provoqueraient des crises épileptiformes avec contractures, tremblements nerveux, abattement général, somnolence et hallucinations.

II - 1.2 - 5 - 3 : COMPOSITION CHIMIQUE

(BONNIER 1934, SCARPATI et ORIENTE 1957, OHTA et MIYAZAKI 1959, PARIS et MOYSE 1967, HARBORNE et al. 1969, SHAH et al. 1970, HARBORNE et SALEH 1971, TRENKLE 1971, ABYSHEV et DAMIROV 1972, HERISSET et al. 1972, ABYSHEV et al. 1976, EMBONG et al. 1977, KUNZEMANN et HERRMANN 1977, SARKAR 1977, IVANO et al. 1979, DE VOTTERO et al. 1980, ELKHRISY et al. 1980, FUJITA et al. 1980, RAVID et al. 1983, MIURA et al. 1987).

Les recherches réalisées pour connaître la composition chimique du *Fenouil* ont surtout porté sur l'huile essentielle renfermée dans toute la plante et plus particulièrement celle extraite par distillation des fruits.

II - 1.2 - 5 - 3 . 1 : Huile essentielle :

Les principaux constituants de l'huile essentielle sont les suivants :

- Alpha phellandrène
- Alpha pinène
- Beta pinène
- Limonène
- Anethol
- Fenchone
- Methyl chavicol (Estragole)
- Anisaldehyde
- Terpène

Les composants varient avec la partie de la plante, l'année et le pays.

L'huile essentielle de *Fenouil* est résistante à l'auto oxydation.

Les principaux composants de l'huile essentielle de la racine de *Fenouil* sont résumés dans le tableau 2.

Les graisses et les cires accompagnant l'huile essentielle des graines sont riches en esters arachidiques et renferment de la myristicine.

II - 1.2 - 5 - 3 . 2 : Glucides :

Du saccharose a été trouvé en proportion notable dans la racine de *Fenouil*.

II - 1.2 - 5 - 3. 3 : Acides organiques :

Des acides organiques sont renfermés dans le *Fenouil* tels que :

- Acides malique, fumanique et tartrique ;
- Acides benzoïque, parahydroxy benzoïque, cinnamique et vanillique ;
- Acides caféïque, férulique, sinapique et procatéchique ;
- Acide chlorogénique.

De la cynarine a aussi été observée dans le *Fenouil*.

II - 1.2 - 5 - 3. 4 : Flavonoïdes :

Des flavonoïdes présents dans les feuilles de *Fenouil*, sont surtout :

- le kaempferol sous forme de 3 glucuronide et 3 arabinoside,
- la quercetine sous forme de rutine isoquercitrine, 3 glucuronide et 3 arabinoside (foeniculine).
- l'isorhamnétine sous sorme glucosides non spécifiés.

II - 1.2 - 5 - 3. 5 : Dérivés coumariniques :

Des dérivés coumariniques renfermés dans plusieurs parties de la plante y compris dans la racine sont constitués par l'ombelliférone et la bergaptène.

Les constituants plus spécifiques de la racine de *Fenouil* sont les coumarines, les acide alcool et acide phénol et l'huile essentielle.

TABLEAU 2

Composition de l'huile essentielle du Fenouil (%)

Peak No. ^a	Component	I Herbs	II-1 Herbs	II-2 Herbs	III Herbs	I Roots	IV Fruits	V Seedlings	Method of identification
1	α -Pinene	4.8	1.8	2.1	5.6	1.0	1.2	0.1	GC, IR
2	Camphene	0.1	0.1	0.1	0.1	—	0.2	0.1	GC
3	β -Pinene	0.4	0.2	0.1	0.6	0.1	0.2	0.1	GC
4	β -Myrcene	0.8	0.6	1.9	0.7	—	0.7	0.1	GC, IR
5	α -Phellandrene	0.1	19.8	13.6	4.4	0.1	0.3	0.1	GC, IR
6	?	—	—	—	—	—	—	0.1	—
7	Limonene	5.6	0.6	0.2	0.5	0.1	2.5	0.2	GC, IR, MS
8	1,8-Cineole	0.1	1.2	1.2	0.4	0.1	0.3	0.1	GC, IR, MS
9	<i>r</i> -Terpinene	0.4	0.5	1.2	2.0	0.6	2.0	0.1	GC, IR
10	<i>p</i> -Cymene	0.1	0.5	1.0	0.4	3.0	0.6	0.1	GC, IR
11	?	0.1	0.2	0.1	0.1	—	—	—	—
12	?	0.1	—	—	—	0.1	—	—	—
13	Acetic acid	—	—	—	—	—	—	0.2	GC
14	(+)-Fenchone	0.4	0.8	0.6	0.1	0.1	1.7	0.1	GC, IR, MS
15	α -Fenchyl acetate ^b	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—	0.1	GC
16	β -Fenchyl acetate ^b	0.6	0.1	0.1	0.1	1.0 ^c	0.1	0.4	GC, IR, MS
17	Linalool	0.1	0.1	0.1	—	0.1	—	—	GC
18	Fenchyl alcohol	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2	—	GC
19	?	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—	0.2	—
20	?	—	0.1	0.1	—	—	—	—	—
21	Methylchavicol	3.1	2.9	2.7	3.0	0.1	3.3	0.4	GC, IR, MS
22	?	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—	0.1	—
23	?	—	—	—	—	—	—	0.2	—
24	<i>cis</i> -Anethole	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	GC
25	<i>trans</i> -Anethole	81.5	68.8	73.3	80.4	1.6	84.3	4.4	GC, IR, MS
26	<i>p</i> -Anisaldehyde	—	—	—	—	—	1.2	0.1	GC, IR
27	Eugenol ^b	—	—	—	—	0.2	—	0.3	GC, IR
28	Myristicine	—	—	—	—	2.8	—	0.1	GC, IR
29	Dillapiole	—	—	—	—	87.3	—	90.3	GC, IR ^(c)
30	?	—	—	—	—	0.2	—	1.0	—

^a GC : PEG 6000 (30%) 3 mm ϕ × 3 m, 160°C, 60 ml/min H₂, Shimadzu GC-4 CPT type.

^b Components identified for the first time in the oil.

II - 2. CHOIX DU PROTOCOLE

Afin de déterminer l'activité diurétique des diverses drogues sélectionnées, un protocole a dû être mis au point à partir des nombreuses méthodes recensées dans la littérature et dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 3 (SANTENOISE et al. 1966, DUFOUR et al. 1979, ROQUEBERT et al. 1979, DUFOUR et al. 1980, PETKOV et MARKOVSKA 1981, REBUELTA et al. 1981, REBUELTA et al. 1983 (a), KAU et al. 1984, MIRAGOLI et FERRINI 1986, ANDREANI et al. 1987, KAU et al. 1987).

Une surcharge hydrique est administrée dans chacun de ces protocoles mais la voie d'administration, la dose et la concentration en chlorure de sodium varient. De même, l'expérimentation peut être conduite en aigu et la lecture des résultats peut se faire de 2 à 6 ou 8 heures après l'administration du produit, ou en chronique et durer de quelques jours à plusieurs semaines.

La technique en aiguë, beaucoup plus rapide a été adoptée car elle permet d'effectuer un grand nombre d'expérimentations. Une technique d'étude en chronique sur 15 jours avait été mise au point (LEXA 1989) avec administration per os des extraits. Cette technique a donné des résultats intéressants mais dans le cadre d'une étude plus importante un protocole en aigu a été choisi. La surcharge hydrique hypotonique, avec une concentration de chlorure de sodium à 0,45 %, est administrée par voie intra péritonéale (PETKOV et MARKOVSKA 1981) afin d'être répartie très rapidement dans la circulation sanguine. La pénétration dans les vaisseaux sanguins est d'autant plus rapide que la surface du péritoine est développée. Ce qui est propre à chaque animal et explique les variations dans la vitesse de la réponse recherchée. (NOLPH K.D. 1981) (Figure 9).

Le produit à tester est introduit dans la surcharge afin de réduire le stress dû à un trop grand nombre de manipulations sur l'animal.

TABEAU 3

MÉTHODE D'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE

AUTEUR	ANIMAUX	METHODE	VOIE administration	SURCHARGE ET DOSE
SANTENOISE et al. 1966	Rats blancs 150 - 250 g	Chronique 3 semaines eau et nourriture «ad libitum» résultats par 24 heures	Per os (gavage)	1 ml / 100 g 1 ^{ère} semaine 1,5 ml / 100 g 2 ^{ème} semaine témoins 2 ml / 100 g 3 ^{ème} semaine 3 ml / 100 g les 3 semaines traités eau témoin ou thermale étudiée
DUFOUR et al. 1979	Rats albinos Sprague Dawley (mâles) 200 ± 5 g	Chronique 10 jours eau et nourriture «ad libitum» résultats par 24 heures	Per os (sondage gastrique)	5 ml / rat matin et soir eau témoin ou thermale étudiée
ROQUEBERT et al. 1979	Rats Wistar mâles 150 ± 10 g certains avec une hypertension provoquée par ischémie rénale	Chronique 6 jours eau et nourriture «ad libitum» résultats 2 fois par 24 heures	Per os (tubage gastrique)	5 ml / rat matin et soir eau témoin ou thermale étudiée
DUFOUR et al. 1980	Souris Swiss C.F. mâles 20 - 22 g	Aigüe 4 heures à jeun à partir du début de l'expérience résultats par heure	Per os (intra-gastrique)	1 ml / souris eau témoin ou thermale étudiée
PETKOV et MARKOVSKA 1981	Rats Wistar mâles 160 - 200 g	Aigüe 6 heures résultats par heure	Intra péritonéale	Surcharge de 5 ml / 100 g de NaCl 0,45 % et 20 minutes après l'extrait étudié est injecté IP sous un volume de 0,5 ml à 1 ml / 100 g ou 0,5 ml / 100 g de solvant pour les témoins
REBUelta et al. 1981 - 1983 (a)	Rats Wistar mâles 250 ± 50 g	Aigüe 5 heures à jeun à partir du début de l'expérience résultats par heure	Per os (intra-gastrique)	5 ml de solution par rat, soit 2 ml / 100 g poids corporel eau distillée ou substance étudiée ou théophylline à 5 mg / kg
KAU et al. 1984 1987	Rats Wistar mâles 160 - 180 g	Aigüe 6 heures à jeun à partir du début de l'expérience résultats sur 6 heures	Per os	Surcharge avec ou sans le produit à tester de NaCl 0,9 % de 4 % poids corporel
MIRAGOLI et FERRINI 1986	Rats albinos C D Charles River mâles 120 - 150 g	Aigüe - 6 heures et à jeun 20 h pour la nourriture et 30 mn pour l'eau avant le début de l'expérience - 2 heures et à jeun 18 h pour nourriture et eau avant l'expérience résultats sur 6 ou 2 heures	Per os	25 ml / kg eau seule ou avec produit étudié et étude 6 heures ou 2 ml / kg eau seule ou avec produit étudié et étude de 2 heures
ANDREANI et al. 1987	Rats Charles River	Aigüe 6 heures	Per os	25 ml / kg eau et produit à tester

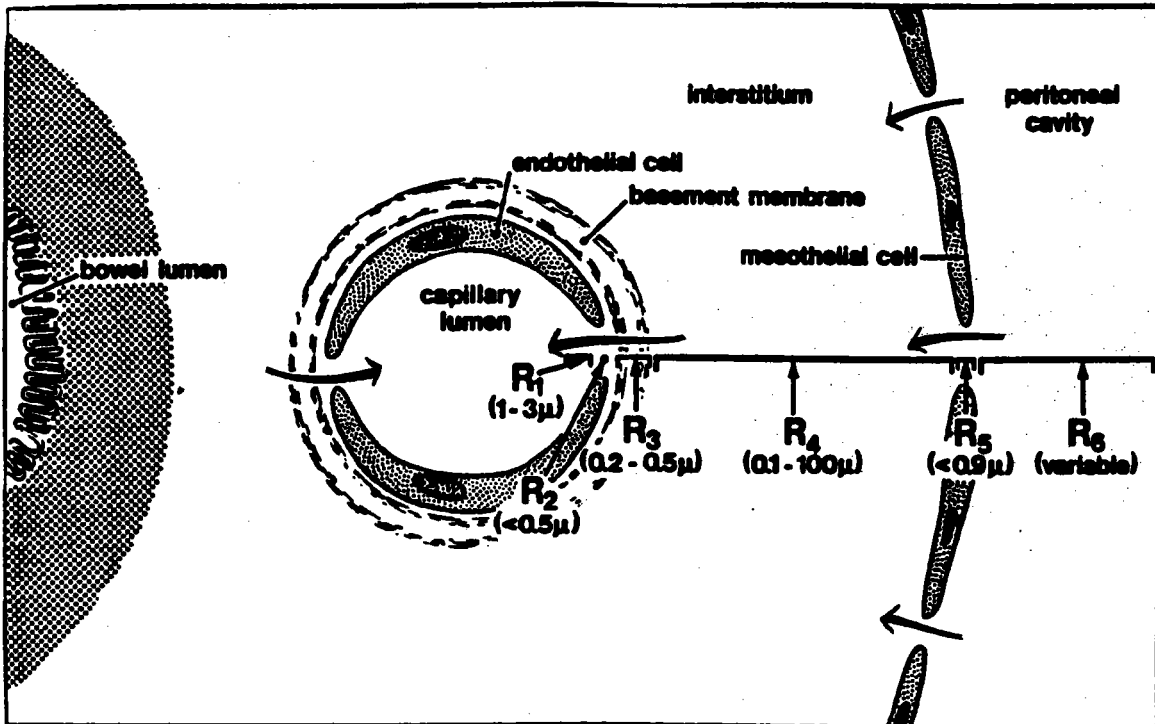


Figure 9 :SCHEMA DE LA VOIE INTRAPERITONEALE

II - 3. PRODUITS DE REFERENCE ET PLACEBO

II - 3.1 CHOIX DES PRODUITS DE REFERENCE

Trois produits ont été retenus comme témoins positifs afin de valider la méthode mise au point pour évaluer l'activité de divers produits sur la diurèse du rat :

Deux produits de synthèse :

- Le Furosemide, Lasilix[®], diurétique dit « de l'anse » d'action rapide et brève (MUSCHAWECK et HAJDU 1964, HAMMARLUND et PAALZOW 1985, NAKAMURA et al. 1988),

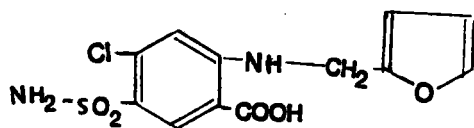
- L'Hydrochlorothiazide, Esidrex[®], diurétique thiazidique, d'action moins rapide et plus longue que le précédent (BARRETT et AL. 1959, BARTORELLI et al. 1959).

Et une substance naturelle : La Théophylline (REBUelta et al. 1981).

II - 3.1 - 1 : FUROSEMIDE

II - 3.1 - 1 - 1 : Structure

Le furosemide est un composé de structure sulfamidique. :



Furosemide ou acide 4 chloro - N -
(2 Furylméthyl) -
5 - sulfanyl anthranilique

II - 3.1 - 1 - 2 : Propriétés

Le furosémide est un salidiurétique qui agit sur toute la longueur du néphron hormis le tube distal, mais son action sur la branche ascendante de l'anse de Henlé représente sa caractéristique principale. A ce niveau, il inhibe la réabsorption du sodium. Il provoque essentiellement une excrétion sodée urinaire et une élimination des chlorures importantes ($\text{Cl}^- \geq$, $\text{Na}^+ \geq$, K^+). La kaliurèse augmente également dans une proportion moindre que la natriurèse (MUSCHAWECK et HAJDU 1964, GREGER et SCHLATTER 1983). Il exerce aussi une inhibition sur le retrocontrôle tubulo glomérulaire mais la filtration glomérulaire n'est pas augmentée. Les modifications majeures se produiraient dans les pressions interstitielles et le volume interstitiel, mais la réabsorption proximale absolue reste constante (TUCKER et BLANTZ 1984).

II - 3.1 - 1 - 3 : Toxicité

La toxicité aiguë chez la souris, le rat, le lapin et le chien est très faible. Lors de l'administration intraveineuse, la DL 50 est de 300 à 800 mg / kg et 10 fois supérieure après une absorption orale. (FILLASTRE et al. 1978).

II - 3.1 - 1 - 4 : Posologie

La posologie utilisée chez l'homme est en moyenne de 1 mg / kg (0,25 à 2,50 mg / kg) per os et de 0,50 à 1 mg / kg par voie intraveineuse (VIDAL 1991).

Par voie intraveineuse, des doses croissantes de furosémide (2,5 à 100 mg / kg) ont été administrées à des rats (HAMMARLUND et PAALZOW 1985). La diurèse augmente proportionnellement à la dose jusqu'à 40 mg / kg. A partir de celle-ci, il semblerait qu'il se développe une tolérance au produit.

Des doses de 1 à 100 mg / kg ont été testées chez le rat en présence d'une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,5 % 5 ml / 100 g par voie intrapéritonéale (GUILLEREY 1982).

Cette étude montre une augmentation de la diurèse de 10 à 30 mg / kg et il se développe un plateau d'activité à partir de 50 mg / kg.

L'étude des perturbations ioniques, des os, du plasma, des muscles squelettiques et du cœur, induites par l'administration orale de furosémide pendant quatre semaines a été réalisée avec la dose journalière de 150 mg de furosémide / kg chez le rat (BORCHGREVINK et al. 1987).

La dose aigüe administrée per os aux rats varie de 10 à 100 mg / kg de furosémide alors que l'injection intraveineuse en renferme de 1 à 10 mg / kg dans l'étude comparative de trois diurétiques sur la natriurèse chez différentes espèces animales. La rapidité d'action du furosémide a été mise en évidence lors des essais à la 1ère heure par voie per os et aux 20 premières minutes par voie intraveineuse (NAKAMURA et al. 1988).

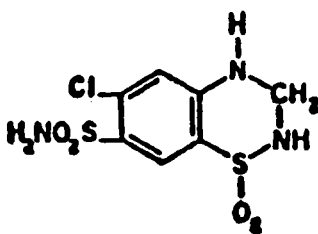
La dose unique de 10 mg / kg a été injectée par voie intraveineuse chez des rats anesthésiés et cathétérés dans la recherche d'action diurétique sur des insuffisance rénale ou hépatique (HORI et al. 1988, HUANG et al. 1988, KAMIYA et al. 1988).

La dose de 10 mg / kg intrapéritonéale chez le rat a été retenue pour les expériences.

II - 3. 1 - 2 : HYDROCHLOROTHIAZIDE

II - 3. 1 - 2 - 1 : Structure

L'hydrochlorothiazide est un composé de structure thiazidique.



Hydrochlorothiazide ou
6 chloro - 3, 4 - dihydro - 7 - Sulfanyl - 1, 2 - 4 - benzo -
- Thiadiazine - 1, 1 - dioxyde

II - 3. 1 - 2 - 2 : Propriétés

L'hydrochlorothiazide est actif au niveau des segments corticaux. Il interfère sur les mécanismes de concentration - dilution du tube proximal, et dans les échanges sodium potassium du tube contourné distal (BARTORELLI et al. 1959 - VIDAL 1991). Il est également actif au niveau du canal collecteur médulaire interne où il entraîne une augmentation du débit et une diminution de la réabsorption de

l'eau, du sodium et du chlorure. La sécrétion de potassium y est faible, ce qui est probablement secondaire à une augmentation de potassium délivré dans celui-ci.

L'augmentation de l'excrétion du potassium pourrait représenter au maximum 50 % de la chlorurèse obtenue avec l'hydrochlorothiazide (WILSON et al. 1983).

L'hydrochlorothiazide provoque une élimination d'eau maximum de 4 à 6 heures, de sodium et chlorure rapide (maximum de 2 à 3 heures) et de potassium (maximum de 4 à 6 heures). L'action chlorurétique est sensiblement supérieure à l'action natriurétique et l'action kaliurétique est moindre. L'excrétion des bicarbonates est minime ou absente.

L'administration d'une prise unique d'hydrochlorothiazide entraîne une élimination d'eau, de chlorure, sodium et potassium qui diminue après 6 heures mais reste supérieure à la normale jusqu'à 18 heures (BARTORELLI et al. 1959).

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est rapide, 65 % environ de la dose avalée est absorbée dans la partie haute du tube digestif 1 à 2 heures après. L'élimination est rénale et 95 % du produit est excrété inchangé (BEERMANN et GROSCHINSKY - GRIND 1978 (a) (b)).

II - 3.1 - 2 - 3 : Toxicité

La dose létale DL 50 chez le rat est de 350 mg / kg par voie intraveineuse et 2,75 g / kg par voie orale (BARRETT et al. 1959).

II - 3.1 - 2 - 4 : Posologie

La posologie utilisée chez l'homme est en moyenne de 1 mg / kg (0,5 à 2, mg / kg) (BEERMANN et GROSCHINSKY - GRIND (a) (b) 1978, VIDAL 1991).

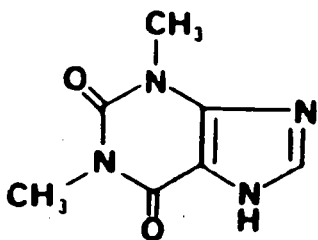
Chez le rat, la posologie varie de 10 à 50 mg / kg par voie intrapéritonéale répétée pendant 4 jours successifs (KOHLEK et al. 1977). TORSTI et al. (1968) expérimentent l'hydrochlorothiazide à la dose 10 mg / kg avec une injection unique intrapéritonéale.

La dose de 10 mg / kg a été choisie pour l'expérimentation.

II - 3.1 - 3 : THÉOPHYLLINE

II - 3.1 - 3 - 1 : Structure

La théophylline est une base xanthique dont la structure est la suivante :



Théophylline ou 1,3 diméthyl xanthine

II - 3.1 - 3 - 2 : Propriétés

Elle possède trois propriétés principales :

- Elle stimule le système nerveux central.
- Elle est relaxante au niveau des muscles lisses, et plus particulièrement dans les bronches.
- Elle est diurétique.

La théophylline est surtout utilisée comme bronchodilatateur et stimulant respiratoire dans le traitement de l'asthme. Son action diurétique est brève, elle est liée à une augmentation de la filtration glomérulaire, conséquence des effets vasodilatateur et cardiotonique, mais aussi à une action directe sur le tubule. Elle peut être la cause de déshydratation chez le nouveau-né, mais chez l'adulte l'effet diurétique est souvent négligeable au cours d'une thérapie antiasthmatisque.

II - 3.1 - 3 - 3 : Toxicité

La dose létale DL 50 est de 0,66 g/kg chez le rat, elle varie de 0,12 à 0,88 g/kg selon l'espèce animale.

L'injection de 3 méthylxanthine, métabolite actif de la théophylline, provoque une nécrose tubulaire accompagnée d'une augmentation de l'urémie chez le rat un jour après l'administration de 200 mg/kg ou 16 jours après celle de 100 mg/kg (SELLMAN et KLEMI 1984).

II - 3.1 - 3 - 4 : Posologie

La posologie moyenne actuelle est de 13 mg / kg / jour chez l'homme adulte (VIDAL 1991). La dose utilisée chez le rat pour observer une action diurétique est de 5 mg / kg (REBUelta et al. 1981).

La dose de 5 mg / kg a été retenue pour les essais.

II - 3.1 - 4 : PLACEBO

Les lots de rats utilisés comme témoins négatifs sont, dans la plupart des expérimentations, constitués par des animaux ne recevant que la surcharge hydrique hypotonique imposée. Il existe des variations entre les différents groupes en fonction de la date de l'expérience, pour cette raison, un lot témoin négatif est réalisé à chaque essai.

Certains extraits végétaux sont administrés avec leur solvant d'extraction, les rats des groupes témoins négatifs reçoivent alors le solvant seul, à la même dose que celui injecté avec la plante, dilué dans la surcharge. L'effet de ces solvants sur la diurèse du rat a été recherché comparativement à celui de la surcharge hydrique hypotonique.

Le solvant administré avec les œnolés est du vin blanc à 14°, or l'éthanol est connu pour avoir un effet diurétique chez le rat (GUIOL et al. 1984, POHORECKY 1985, 1986), et le lapin (ZAWADA et al. 1985). Administré à la dose de 2,5 g / kg par intubation gastrique chez le rat en présence d'une surcharge hydrique donnée per os de 2,7 ml / 100 g, l'éthanol augmente le volume urinaire recueilli après trois heures d'étude, alors qu'à la dose de 0,6 g / kg, l'effet est très faible (POHORECKY 1985).

CHAPITRE III

MATÉRIEL ET MÉTHODE

III - 1 MATÉRIEL

III - 1 - 1 Les animaux :

Les rats utilisés sont des mâles SPRAGUES DAWLEY (Elevage Iffa Credo - L'arbresle - France) (280 - 380 g). Ils séjournent dans une pièce à 20 °C ± 1 équipée d'une période d'éclairage de jour et de nuit de 12 heures chacune.

III - 1 - 2 Les cages :

Les cages à diurèse pour rat ont les dimensions suivantes : 220 x 220 x 180 mm et possèdent un système en verre de séparation des féces (Réf. BA 41 - René Pajon - Fleurey-lès-Aubrais - France).

III - 1 - 3 La nourriture :

Croquettes (25 mm de long - M²⁰) proviennent des Laboratoires Extra Labo (Provins - France).

III - 1 - 4 La boisson :

Eau de Ville.

III - 1 - 5 Les extraits végétaux :

Les extraits testés ont été réalisés au laboratoire selon des procédés décrits précédemment au chapitre II - 1 - 1 - 2 ou proviennent de produits commerciaux pharmaceutiques. Les doses administrées aux animaux sont exprimées en gramme de plante sèche par kilogramme de poids corporel des rats.

III - 2 MÉTHODE

III - 2 - 1 • PROTOCOLE :

III - 2 - 1 - 1 : Description de l'expérimentation :

Après une période d'adaptation de 3 jours en cage à métabolisme individuelle avec nourriture et boisson *ad libitum*, les rats sont mis au jeûne total durant les 24 heures de l'expérience. Au début de l'expérimentation (temps = t_0) la surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % est administrée aux rats sous un

volume de 5 ml / 100 g par voie intrapéritonéale. Les produits sont dissous dans la surcharge au moment de la manipulation. La période choisie pour l'expérience se situe pendant le repos des rats (animaux diurnes), soit de 10 à 19 heures. Certains animaux, mal adaptés aux cages à métabolisme, ne boivent pas ou très peu la veille de la manipulation et d'autres perdent du poids durant les trois jours préliminaires, ils sont alors exclus des expérimentations ce qui modifie parfois le nombre de rats par lots dans certains cas.

III - 2 - 1 - 2 : Paramètres de l'expérimentation :

III - 2 - 1 - 2.1 : LES VOLUMES URINAIRES

⇒ Les volumes urinaires sont mesurés toutes les heures sur 8 heures puis à 24 heures.

⇒ Les volumes urinaires cumulés sont exprimés en ml / 100 g de poids corporel de rats. Les valeurs exprimées sont les moyennes par lot de rats.

⇒ La vitesse d'élimination est évaluée par la détermination graphique des temps d'élimination de la moitié de la surcharge (2,5 ml / 100 g) = $T_{\epsilon 50}$ d'une part et de la totalité de la surcharge (5 ml / 100 g) = $T_{\epsilon 100}$ d'autre part. Ces temps d'élimination sont exprimés en pourcentage par rapport au $T_{\epsilon 50}$ et au $T_{\epsilon 100}$ du lot témoin selon la formule :

$$T_{\epsilon 50} \text{ lot traité} / T_{\epsilon 50} \text{ lot témoin} \times 100 = \% T_{\epsilon 50} \text{ témoin}$$

$$T_{\epsilon 100} \text{ lot traité} / T_{\epsilon 100} \text{ lot témoin} \times 100 = \% T_{\epsilon 100} \text{ témoin}$$

III - 2 - 1 - 2.2 : LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES URINAIRES

⇒ Les dosages sont effectués sur les urines recueillies à 8 heures et à 24 heures. Les paramètres urinaires mesurés sont Na^+ , K^+ , Cl^- , pH et osmolarité, ainsi que le rapport Na^+ / K^+ .

⇒ Les résultats présentés sont des moyennes par lot de rats et sont exprimés en mmoles / 100 g poids de rat pour une durée de 8 et de 24 heures pour les calculs des débits et en mmoles / l d'urine pour les concentrations.

III - 2 - 1 - 2.3 : LES PARAMETRES BIOLOGIQUES SANGUINS

⇒ Les dosages sont effectués sur le plasma prélevé 8 jours après la diurèse et sur le plasma prélevé après la diurèse, soit 24 heures après l'administration de la surcharge. Les prélèvements sont réalisés dans le sinus retro orbitaire du rat sous

anesthésie réalisée par une injection sous-cutanée de kétamine (*Ketalar - Laboratoire Parke - Davis*) (0,1 ml / 100 g / s. c.).

Le sang est recueilli sur Héparine (*Héparine 50 Fournier à 5 % - Laboratoire Pharmuka Département Fournier Frères - Genevilliers France*). Le sang est centrifugé 10 minutes à 1 500 x g et les dosages s'effectuent sur le plasma. Les paramètres sont Na⁺, K⁺, Cl⁻, osmolarité et le rapport Na⁺ / K⁺.

⇒ Les résultats sont exprimés en mmoles / l de sang. Ce sont les moyennes par lot de rats.

III - 2 - 1 - 2.4 : LES CLAIRANCES

⇒ Les clairances osmolaire et de l'eau libre ont été calculées lors de certaines expérimentations réalisées avec la *Busserole*.

L'urine renferme de l'eau sous deux formes : l'eau liée qui contient des substances osmotiquement actives mesurée par la clairance osmolaire et l'eau libre sans substances osmotiquement actives qui est calculée par la clairance à l'eau libre.

⇒ La mesure de la clairance osmolaire en ml / 24 H (ou en ml / minute) est égale à (U/p) osmol =

$$\text{Clairance osmolaire} = \frac{\text{Concentration urinaire osmolaire (mosm/ml/24 h)}}{\text{Concentration plasmatique osmolaire (mosm/ml/24 h)}} \times \text{Volume urinaire (ml/24 h)}$$

ou

$$\text{Clairance osmolaire ml/minute} = \frac{\text{Clairance osmolaire (ml/24 h)}}{1440}$$

La clairance osmolaire correspond au nombre de substance osmotiquement actives qui sont excrétées par les reins. Si leur concentration urinaire était celle du plasma par ml / 24 heures (ou ml / minute), (U/p) osmol est alors égale à un ; ce qui signifie que l'urine obtenue a la même concentration osmolaire que le plasma. La comparaison de la clairance osmolaire et du débit urinaire réel permet alors d'évaluer le travail osmotique fourni par les reins.

⇒ La clairance de l'eau libre s'obtient par la formule suivante :

$$\text{clairance de l'eau libre} = C_{H_2O} = \text{Volume urinaire} - \text{clairance osmolaire}$$
$$\text{(ml) / 24 h} \qquad \qquad \qquad \text{(ml) / 24 h}$$

$$= \text{Volume urinaire} (1 - \text{Concentration urinaire osmolaire / Concentration plasmatique osmolaire}).$$

Si la clairance de l'eau libre est négative, le rein réabsorbe de l'eau libre et l'urine obtenue est hypertonique, par exemple dans l'antidiurèse.

Si la clairance de l'eau libre est positive, le rein excrète de l'eau libre et l'urine est hypotonique.

En théorie, la valeur (CH 20) est égale à zéro lorsque le rein n'excrète, ni ne réabsorbe de l'eau.

III - 2 - 1 - 2.5 : LE POURCENTAGE D'ÉLIMINATION

⇒ Le pourcentage d'élimination par rapport à l'apport ionique a été calculé sur les mêmes expérimentations réalisées avec la *Busserole*.

L'apport pour 100 g de poids corporel est de 5 ml d'eau distillée et 0,385 mmoles de sodium et de chlorure. Le calcul est le suivant :

soit X mmoles (Na^+ , Cl^-) recueillies dans les urines,

$$\text{le \% élimination ions / apport} = X \times 100 / 0,385$$

$$\text{et X ml (eau), le \% élimination eau / apport} = X \times 100 / 5$$

III - 2 - 2 MÉTHODE ANALYTIQUE :

III - 2 - 2 - 1 : Chlorures :

Les chlorures sont dosés par la méthode volumétrique mercurimétrique (nitrate mercurique) en présence de diphényl carbazone utilisé comme indicateur coloré.

Les conditions expérimentales sont les suivantes :

- **Appareillage** : Micro burette de 2 ml graduée de 0,02 ml en 0,02 ml.
- **Réactifs** :
 - Nitrate mercurique 5 mmol / l
 - Acide nitrique (d = 1,40) diluée à 7,2 % dans l'eau distillée
 - Diphényl Carbazone à 5 g / l dans de l'alcool
 - Solution étalon : Chlorure de sodium 100 mmol / l

- **Dosage** : 1 ml d'échantillon, urine ou plasma, dilué au 1/10 dans de l'eau distillée, est acidifié par 4 gouttes d'acide nitrique à 7,2 % et 10 gouttes de diphényl carbazone sont ajoutées au mélange. Le nitrate mercurique fait peu à peu virer la solution du rouge orange au bleu violet.

L'échantillon est remplacé par le chlorure de sodium 100 mmol / l pour le dosage de la solution étalon.

- **Calcul** : Soit n le volume du réactif pour doser l'échantillon et n' le volume de réactif pour doser la solution étalon, la concentration en mmol / l ou mEq / l de l'échantillon est égal à : $n / n' \times 100$.

III - 2 - 2 - 2 : Sodium et Potassium :

Le sodium et le potassium sont dosés simultanément à l'aide d'un spectro photomètre de flamme en utilisant un étalon interne de lithium. Les éléments essentiels de ce dosage sont les suivants :

- **Appareillage** : Spectro photomètre de flamme IL 243 - 05 : I tal (Société R. Delhomme et Cie - Paris).
- **Etalon interne de lithium** : Standard Lithium 3000 mmol / l (Instrumentation Laboratory - Italie) diluée à 5 / 1000 avec de l'eau distillée pour obtenir une solution de lithium 15 mEq / l.
- **Solution Etalon de Na⁺ et K⁺ :**
 - Na⁺ et K⁺ : 100 et 100 mmol / l Etalon pour doser dans les urines
 - Na⁺ et K⁺ : 140 et 5 mmol / l Etalon pour doser dans le plasma.
- **Dosage** : 50 μ l d'échantillons ou de solutions étalons sont dilués avant le dosage dans la solution de lithium 15 mEq / l (q s p 10 ml).
- **Les résultats** : sont exprimés en mmol / l ou mEq / l.

III - 2 - 2 - 3 : pH :

Le pH est mesuré par un pH mètre (pH Metter Schott Gerate, all).

III - 2 - 2 - 4 : Osmolarité :

L'osmolarité est mesurée par la méthode de l'abaissement du point de congélation par rapport à l'eau distillée, par un micro osmètre (« Osmette - Biolyon - France »). Cet appareil demande 50 µl d'échantillon et affiche les résultats en milli osmoles/l.

III - 2 - 3 • CALCULS STATISTIQUES :

L'homogénéité de la variance est contrôlée par les tests de Bartlett et du Fmax (analyse de variance). La moyenne de chaque groupe est alors comparée par le test « t » de Student à la valeur moyenne du lot témoin. Le test de Student est appliqué directement sur les valeurs observées.

Soit deux lots 1 et 2, ayant des nombres n_1 et n_2 d'éléments inférieurs à 30 (petits échantillons) et $d = m_1 - m_2$, la différence de leur moyenne.

Le calcul s'effectue selon les formules suivantes :

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_i - m_1)^2 + \sum_{j=1}^{n_2} (x_j - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

L'écart type \sqrt{d} se calcule selon : $\sqrt{d} = S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$

La variable aléatoire $\frac{d}{\sqrt{d}}$ est distribuée selon la loi de Student à $N_1 + N_2 - 2$ degré de liberté.

$$\frac{d}{\sqrt{d}}$$

Le test consiste à comparer $\frac{|d|}{\sqrt{d}}$ à la valeur t_s déduite de la table de Student pour $(n_1 + n_2 - 2)$

$\frac{d}{\sqrt{d}}$ degré de liberté au coefficient de risque α choisi

si $\frac{|d|}{\sqrt{d}} \geq t_s$ les moyennes diffèrent significativement.

si $\frac{|d|}{\sqrt{d}} < t_s$ les moyennes ne diffèrent pas de façon significative.

CHAPITRE IV



RÉSULTATS

IV - 1 TÉMOINS ET PRODUITS DE RÉFÉRENCE

La méthode mise au point pour évaluer l'activité diurétique de divers végétaux a été validée en recherchant l'action diurétique de deux produits de synthèse, le furosémide et l'hydrochlorothiazide et d'un produit d'origine naturelle, la théophylline.

IV - 1 - 1 FUROSÉMIDE

IV - 1 - 1 - 1 PROTOCOLE :

Le furosémide est présenté sous forme d'ampoule injectable de 2 ml renfermant 20 mg de furosémide chacune (Lasilix[®] - Laboratoire Hoechst - Paris). La dose utilisée est de 10 mg / kg poids corporel.

Les animaux sont répartis en deux groupes :

- Groupe 1 (n = 17) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 19) Furosémide 10 mg / kg

IV - 1 - 1 - 2 RÉSULTATS :

IV - 1 - 1 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

Le furosémide à la dose de 10 mg / kg provoque une augmentation significative ($P < 0,001$) par rapport au témoin, des volumes urinaires de la première à la huitième heure de l'étude. L'action est achevée 24 heures après l'injection du traitement (*fig. 10*).

IV - 1 - 1 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Les temps d'élimination de la moitié ($T_{\epsilon 50}$) et de la totalité ($T_{\epsilon 100}$) de la surcharge hydrique sont réduits d'environ 80 % par rapport à ceux des témoins (*fig. 11*). C'est-à-dire que les rats traités éliminent 50 % de la surcharge en moins d'une heure alors qu'il en faut presque 4 pour les témoins et 100 % de la surcharge en moins de 2 heures alors que les témoins mettent 11 h 30 minutes.

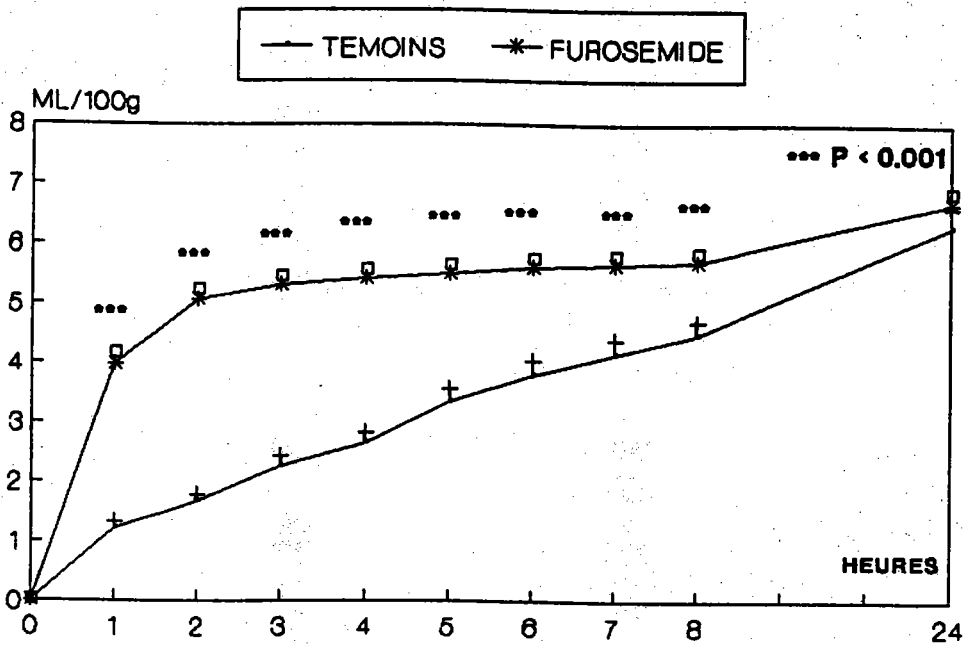


Figure 10 : ACTION DU FUROSEMIDE SUR LA DIURESE DU RAT

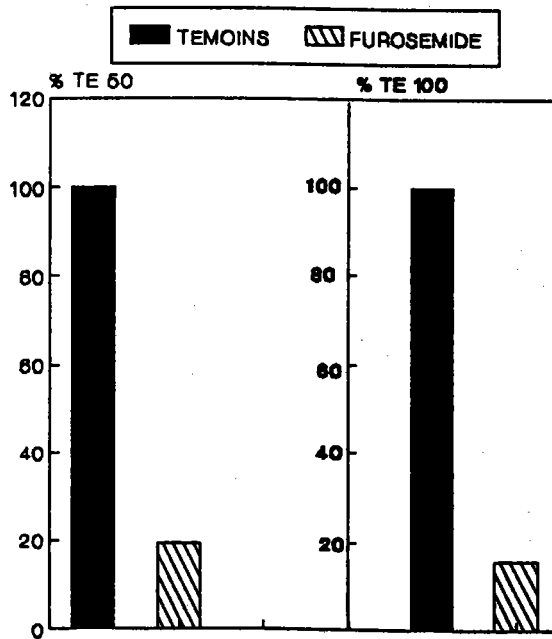


Figure 11 : TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

IV - 1 - 1 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

Les dosages ont été réalisés sur les urines de 26 rats (12 témoins et 14 traités).

IV - 1 - 1 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Les débits des volumes, des chlorures et du sodium sont significativement augmentés pour le lot traité avec le furosémide par rapport au lot témoin ($P < 0,001$). La kaliurèse est voisine pour les deux groupes. Le rapport Na^+ / K^+ est fortement augmenté dans les urines des animaux recevant le furosémide par rapport à celui du lot témoin ($P < 0,001$) (fig. 12).

8 heures après l'administration du furosémide, les concentrations de chlorure et de sodium sont faiblement élevées par rapport à celles des témoins ($P < 0,05$). En revanche, ces urines renferment un taux de potassium inférieur à celles des rats du groupe témoin ($P < 0,05$) (fig. 14).

Le pH urinaire est voisin de 8,4 pour la totalité des animaux.

IV - 1 - 1 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les débits urinaires (volume, Cl^- , Na^+ et K^+) des rats traités ou du lot témoin sont identiques, et par conséquent les rapports Na^+ / K^+ des deux groupes sont voisins (fig 13).

Les urines des 26 rats possèdent des concentrations semblables en chlorure et en sodium, mais le taux de potassium reste légèrement inférieur pour le groupe traité avec le furosémide par rapport à celui trouvé dans les urines du lot témoin ($P < 0,05$) (fig. 14).

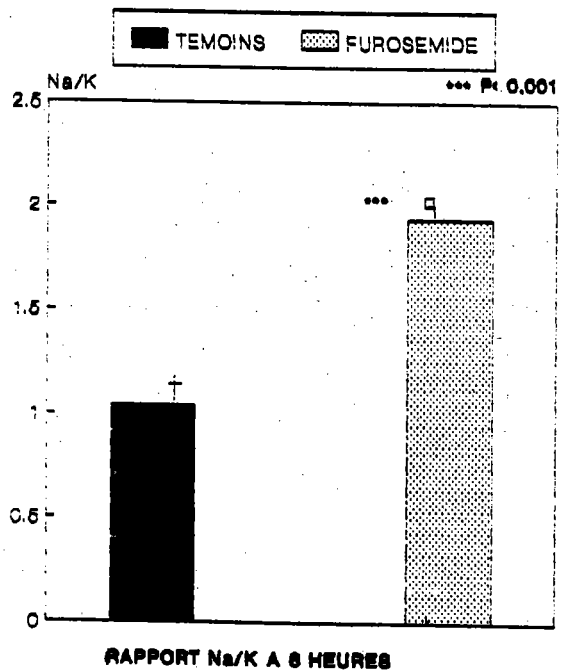
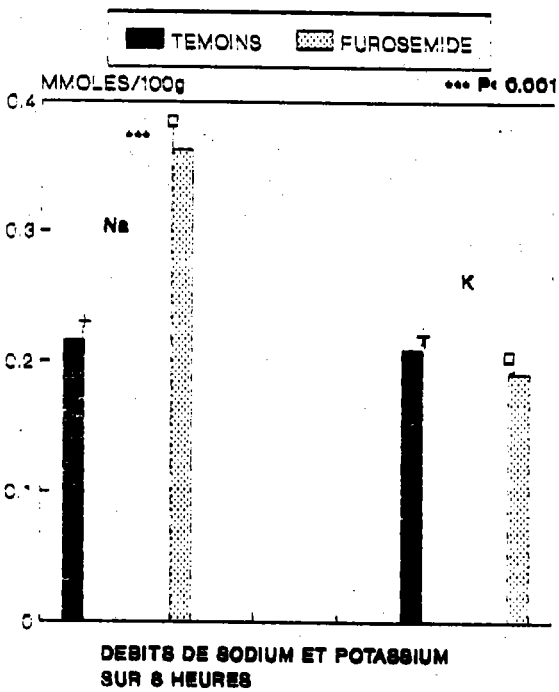
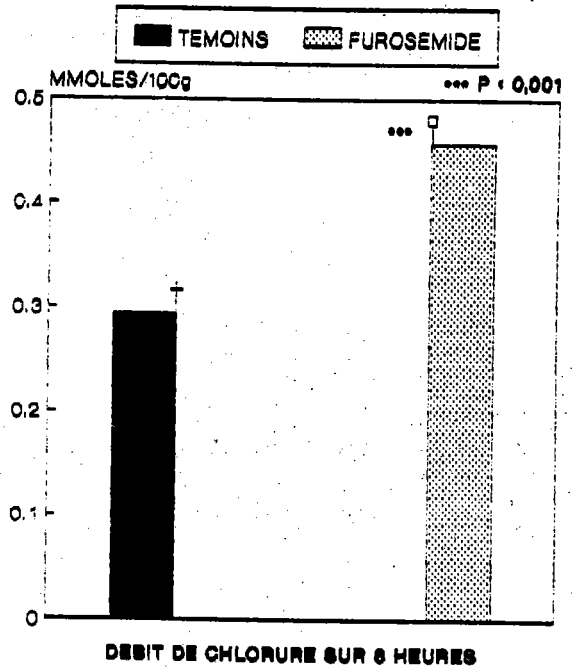
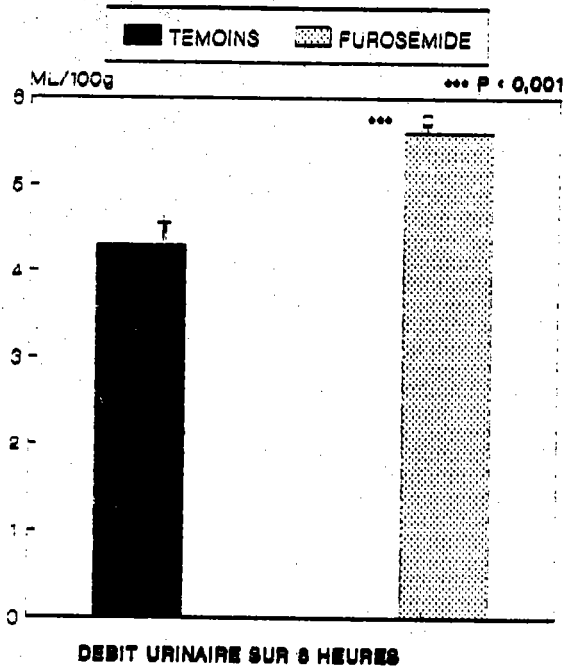


Figure 12 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration du furosémide

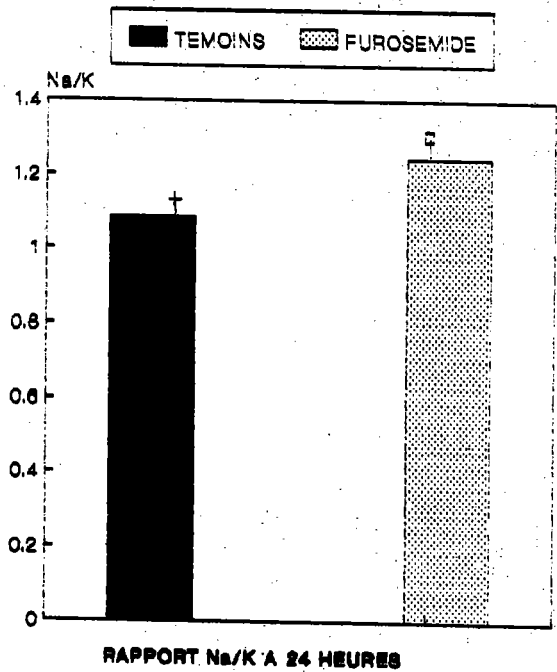
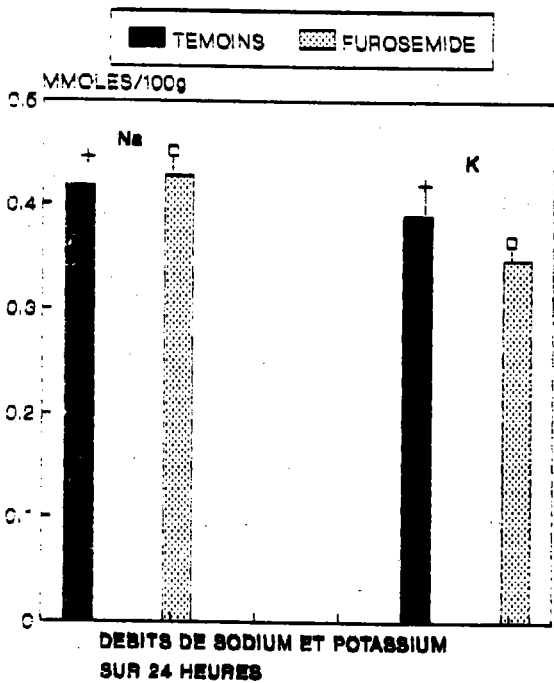
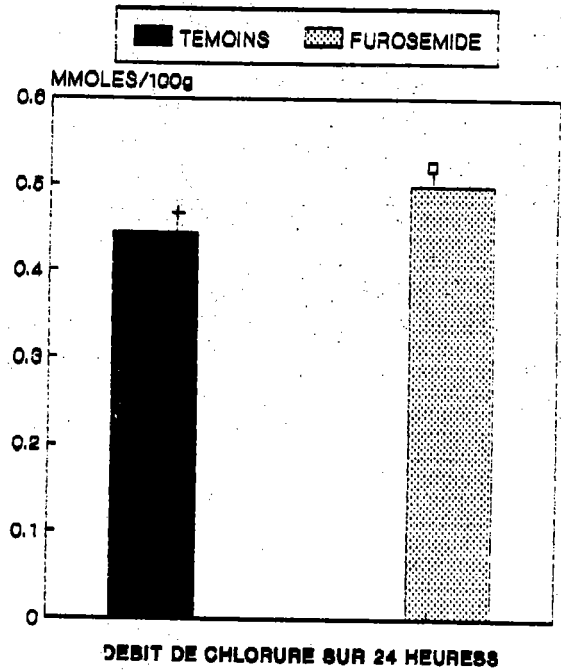
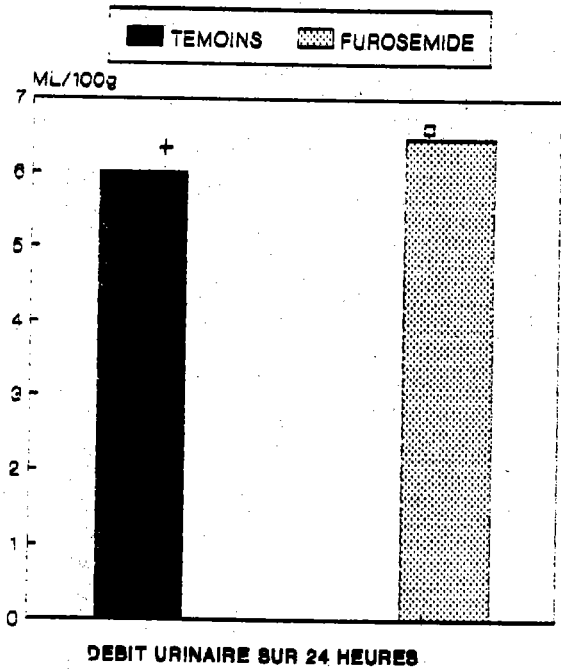


Figure 13 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration du furosémide

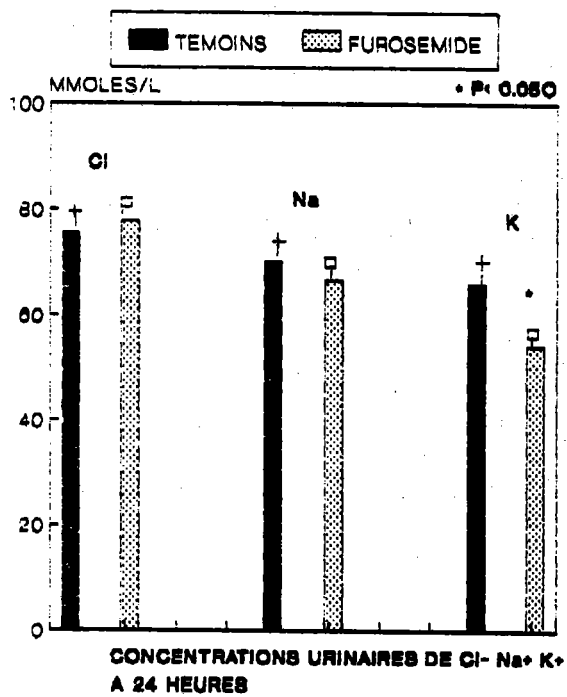
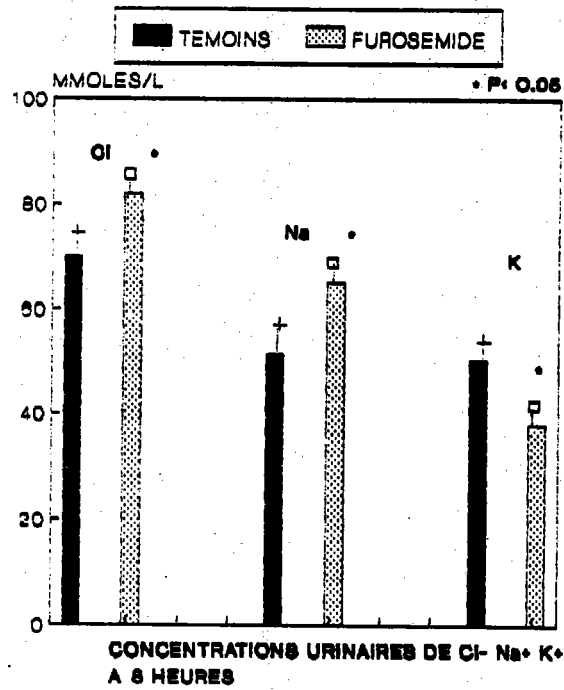


Figure 14 : Concentration urinaire après l'administration du furosémide

IV - 1-1-3 DISCUSSION :

L'augmentation du volume urinaire provoquée par l'injection intrapéritonéale de 10 mg / kg de furosémide pendant les huit premières heures d'étude montre que la méthode est adaptée à la recherche d'une action diurétique en traitement aigü chez le rat. La vitesse d'élimination observée est très élevée au début de l'étude puis diminue ; 24 heures après l'administration du traitement les urines recueillies pour les deux groupes sont semblables. Ce fait montre l'importance mais aussi la rapidité d'action de ce produit de synthèse (FILLASTRE et al. 1978, NAKAMURA et al. 1988). En effet, quatre heures après l'injection intraveineuse de furosémide, chez le rat, 70 % de la dose est retrouvée dans les urines et 10 % dans le tractus digestif (KOPF.). L'action salidiurétique du furosémide a été visualisée par les dosages urinaires après huit heures d'étude. En effet, l'élimination du chlorure et du sodium est plus rapide que celle du volume urinaire car les concentrations sont supérieures à celle du lot témoin (concentrations de chlorure = $81,8 \pm 3,6$ et $69,7 \pm 4,5$ ($P < 0,05$), de sodium $65,0 \pm 3,6$ et $51,3 \pm 5,6$ ($P < 0,05$) et de potassium $37,9 \pm 3,8$ et $50,4 \pm 3,4$ ($P < 0,05$) respectivement pour le lot traité avec le furosémide et le lot témoin). De plus le rapport Na^+ / K^+ est élevé (≈ 2). Il est proche de 4 pour des doses croissantes de 50 à 1 000 mg / kg per os (NAKAMURA et al. 1988). Aux doses supérieures à 1 mg / kg per os chez le chien (MUSCHANECK et HAJDU 1964) l'élimination du potassium n'est pas ou à peine augmentée alors que celles du sodium et du chlore sont élevées, aux doses élevées de 10 à 200 mg / kg per os chez le chien, l'élimination sodique et chlorée augmentée d'environ 7 fois correspond à celle relativement modérée de potassium (augmentée de 3,5 fois). L'élimination de l'eau est alors multipliée par 2,3. L'action salidiurétique se modifie à peine jusqu'à la dose de 1 mg / kg par voie intra veineuse chez le chien, ensuite l'action correspond aux doses par voie orale.

Aucune kaliurèse importante n'a été obtenue au cours de l'essai, le débit de potassium reste le même pour les deux groupes, mais le volume du lot traité étant supérieur à celui du témoin, il en résulte une concentration moindre.

Cette observation peut-être s'expliquerait par la dose choisie de 10 mg / kg. Celle-ci est faible par rapport à la gamme des doses actives croissantes de 10 à 30 mg / kg (GUILLEREY 1982), et 2,5 à 40 mg / kg (HAMMARLUND et PAALZOW 1985).

La dose testée se situe probablement dans la gamme des faibles doses et il est reconnu que l'augmentation de la kaliurèse est moindre que celles de la chlorurèse et natiurèse lors d'un traitement avec le furosémide (MUSCHANECK et HAJDU 1964, GREGER et SCHLATTER 1983).

La méthode est validée pour la recherche d'une action diurétique en traitement aigu chez le rat. L'action salidiurétique du furosémide a été observée lors de l'essai. Cette activité importante et surtout rapide, montre un maximum d'action pendant les deux premières heures. Un diurétique dont la cinétique d'action est plus étalée dans le temps a donc dû être expérimenté avec le protocole choisi.

IV - 1 - 2 HYDROCHLOROTHIAZIDE

IV - 1 - 2 - 1 PROTOCOLE :

L'hydrochlorothiazide est présenté sous forme de poudre blanche (ESIDREX® - Laboratoire Ciba - Geigy - Lyon - France). La dose utilisée est de 10 mg / kg poids corporel.

Les animaux sont répartis en deux groupes de 10 :

- Groupe 1 (n = 10) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 10) hydrochlorothiazide 10 mg / kg

IV - 1 - 2 - 2 RÉSULTATS :

IV - 1 - 2 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

L'hydrochlorothiazide, à la dose de 10 mg / kg provoque une augmentation significative du volume d'urine de la deuxième à la huitième heure ($P < 0,05$, $P < 0,01$) avec un maximum d'action à la 6ème et

7ème heure ($P < 0,001$). L'action est achevée 24 heures après l'administration du produit de synthèse (fig. 15).

IV - 1-2-2-2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Les temps d'élimination de la moitié de la surcharge (41 %) et de sa totalité (34 %) sont fortement diminués après le traitement par l'hydrochlorothiazide par rapport au témoin (100 %) (fig. 16).

IV - 1-2-2-3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 1-2-2-3-1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Les débits de chlorure, de sodium et de potassium sont fortement augmentés ($P < 0,001$) par rapport aux valeurs du lot témoin 8 heures après l'injection du traitement. Le rapport Na^+ / K^+ est supérieur chez le lot traité avec l'hydrochlorothiazide que chez le lot recevant la surcharge seule ($P < 0,01$) (fig. 17).

Les concentrations de chlorure et de sodium sont augmentées après l'injection de l'hydrochlorothiazide ($P < 0,001$ et $P < 0,01$ respectivement). La concentration de potassium reste voisine pour les deux groupes (fig. 19).

IV - 1-2-2-3-2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les débits et les concentrations des trois ions étudiés ne sont pas modifiés par le traitement administré. (fig. 18 et 19)

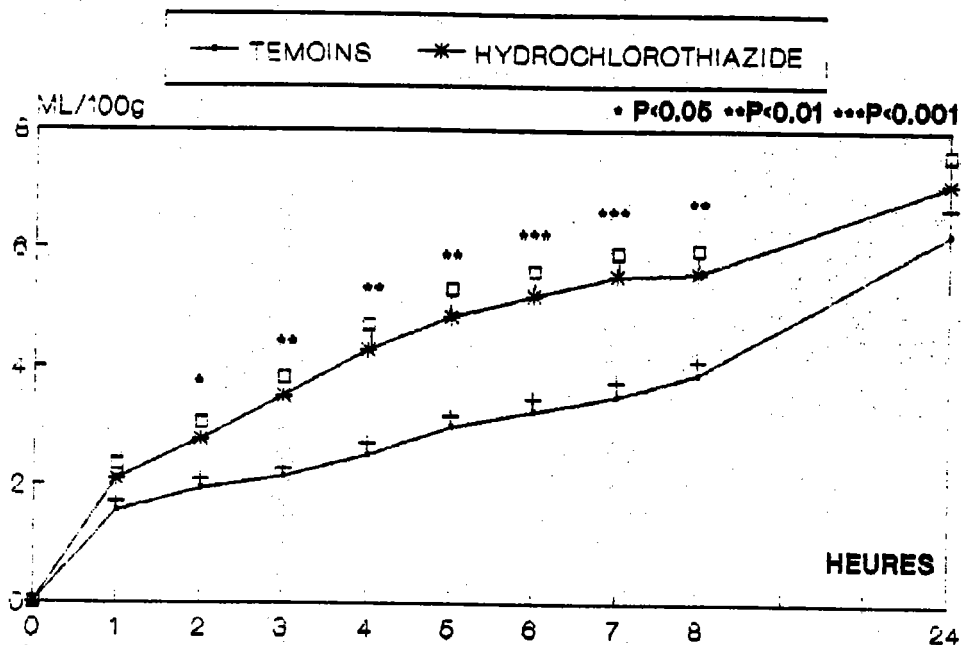


Figure 15 : ACTION DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE SUR LA DIURESE DU RAT

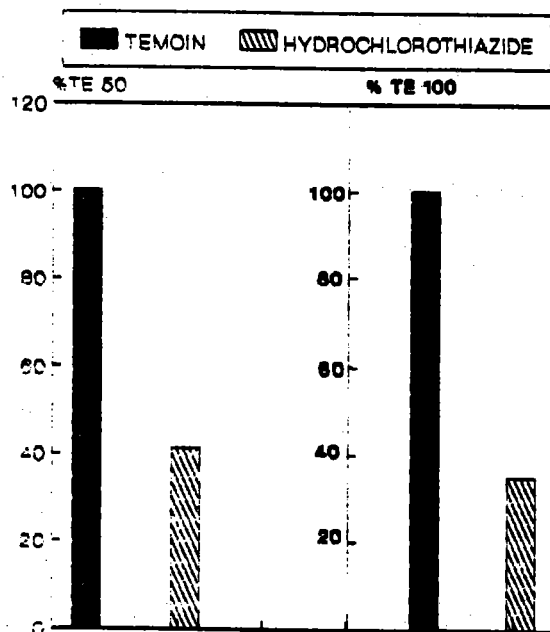


Figure 16 : TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

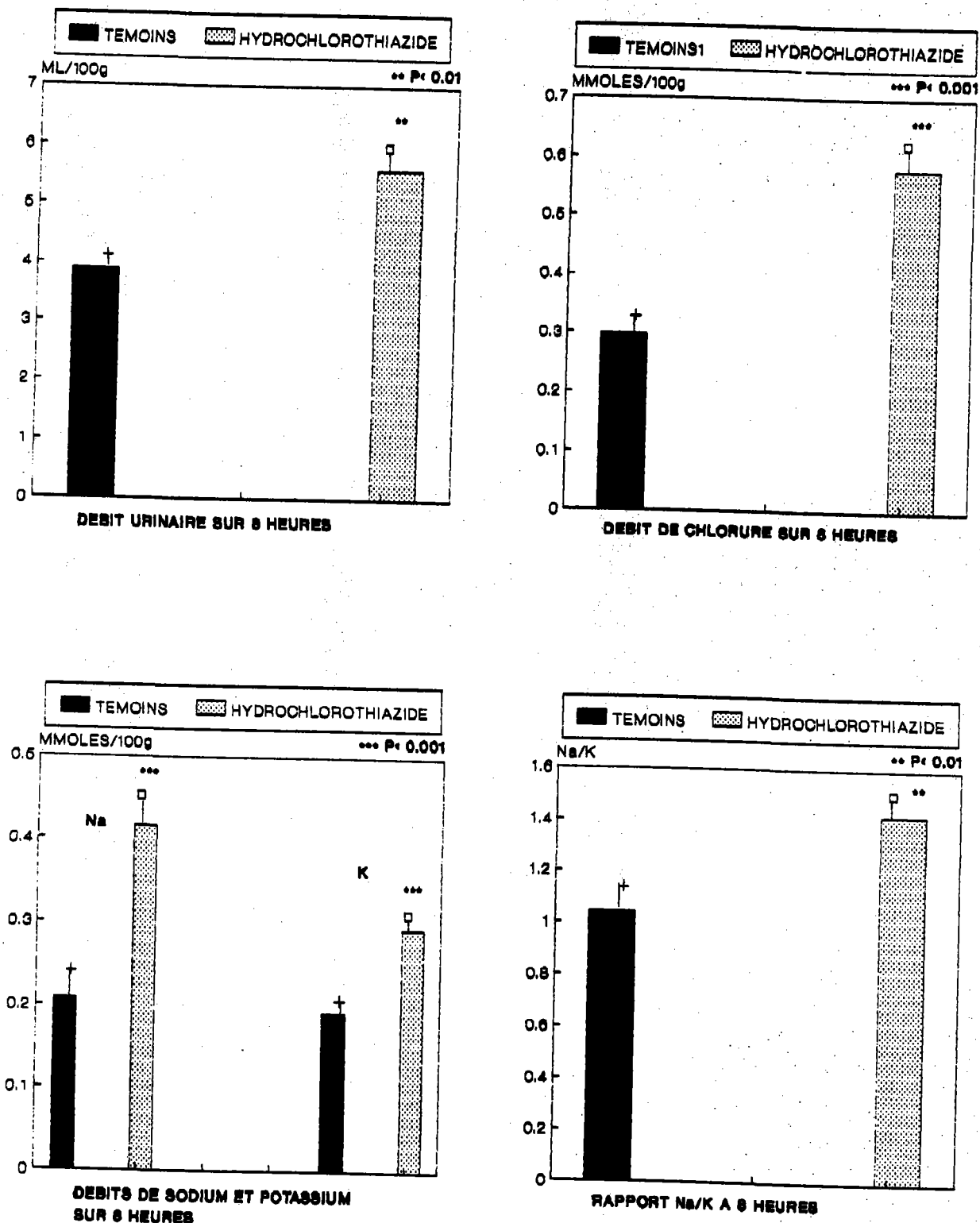


Figure 17 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de l'hydrochlorothiazide

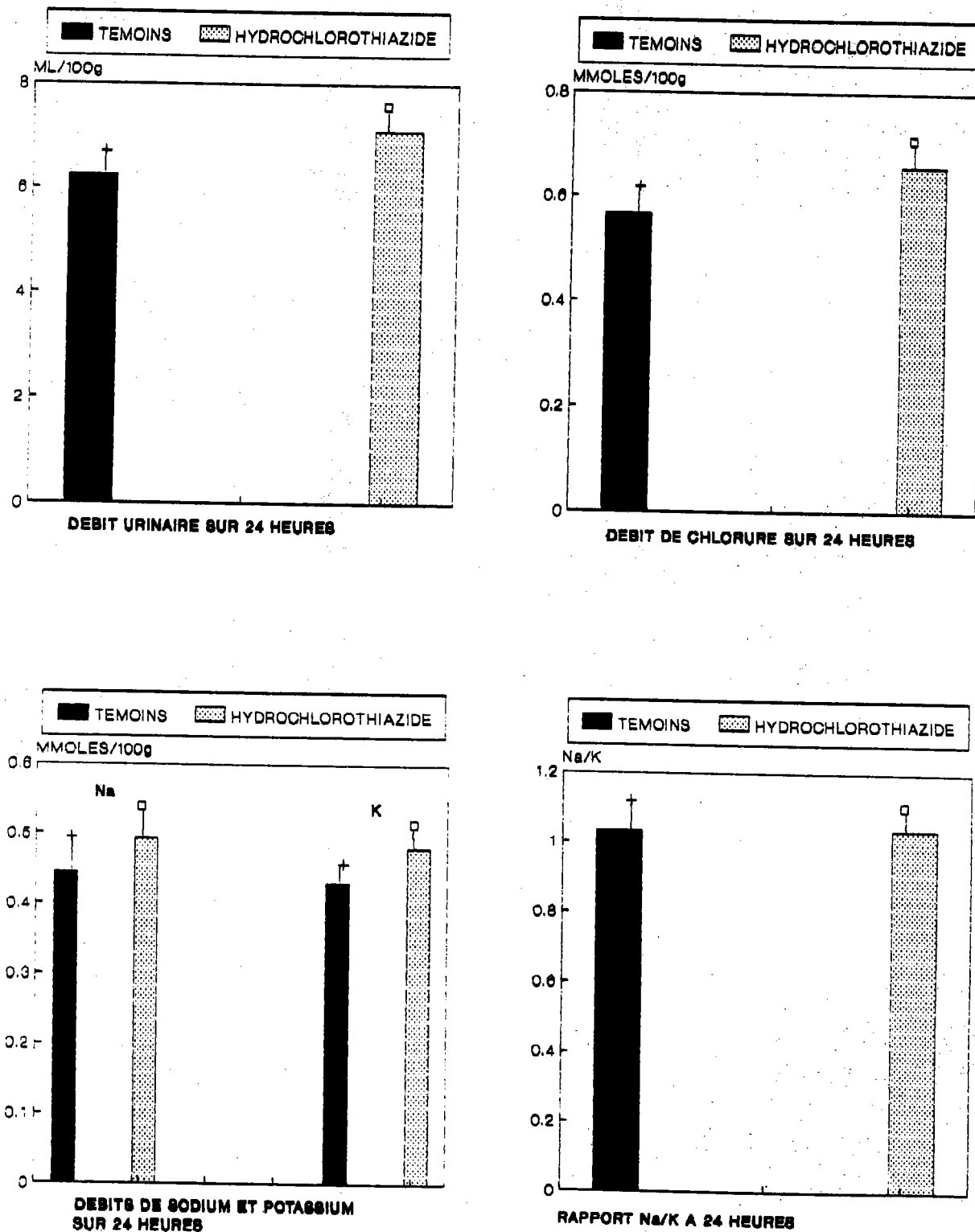


Figure 18 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de l'hydrochlorothiazide

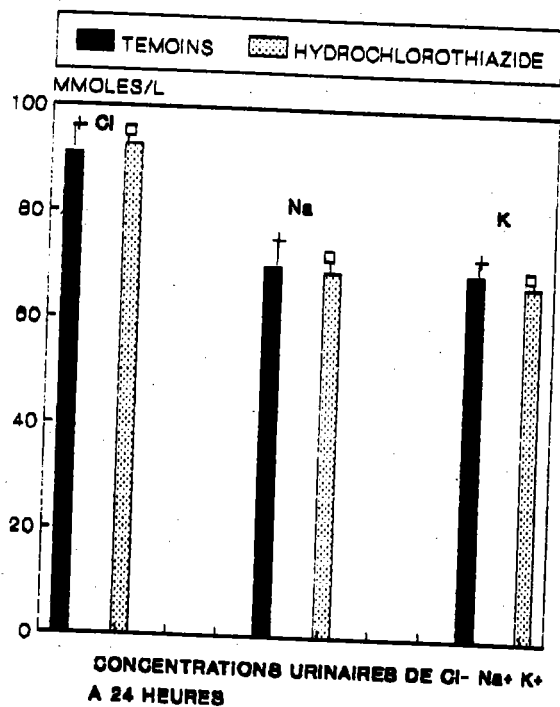
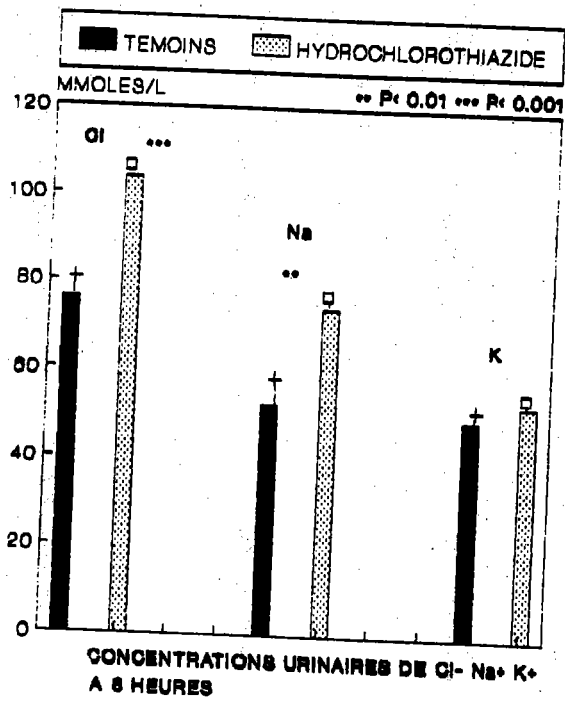


Figure 19 : Concentration urinaire après l'administration de l'hydrochlorothiazide

IV - 1-2-3 DISCUSSION:

La réponse diurétique observée après l'injection de 10 mg / kg d'hydrochlorothiazide confirme que la méthode est adaptée à la recherche d'une activité diurétique chez le rat.

L'augmentation du volume urinaire débute à la deuxième heure et s'achève à la 8ème heure d'étude. Le maximum de l'activité se situe aux environs de la 6ème heure. L'action de l'hydrochlorothiazide est nulle 24 heures après son administration intra-péritonéale. Ceci est en accord avec les données pharmacologiques de ce produit de synthèse, (BARTORELLI et al. 1959), qui provoque une action diurétique de la 2ème à la 6ème heure après une dose unique avec un maximum à la 6ème heure et une activité maintenue jusqu'à 18 heures.

La vitesse d'élimination de la surcharge hydrique est importante après le traitement par l'hydrochlorothiazide par rapport au lot témoin mais inférieure à celle observée après l'administration du furosémide à la même dose. En effet, l'action des diurétiques thiazidiques est moins rapide que celle du furosémide (BARRETT et al. 1959, BARTORELLI et al. 1959).

L'excrétion urinaire d'électrolytes observée sur la période de 8 heures présente une tendance voisine à celle constatée par WILSON et al. 1983 et BARTORELLI et al. 1959. Le débit et la concentration élevés de chlorure mettent en évidence l'importance de la chlorurèse obtenue avec l'hydrochlorothiazide. La natriurèse est également importante mais légèrement inférieure à la chlorurèse. L'augmentation de la kaliurèse est proportionnelle à l'augmentation du volume urinaire éliminé sur 8 heures.

L'excrétion urinaire d'électrolytes des 24 heures d'étude est identique pour les deux lots. L'action de l'hydrochlorothiazide est de 18 heures après une prise unique (BARTORELLI et al. 1959), l'équilibre électrolytique est retrouvé 24 heures après l'administration du produit.

IV - 1 - 3 THÉOPHYLLINE

IV - 1 - 3 - 1 PROTOCOLE :

La théophylline est présentée sous forme d'ampoule injectable de 4 ml à 6 % (Laboratoire Bruneau - Boulogne-Billancourt - France). La dose utilisée est de 5 mg / kg poids corporel.

Les rats sont répartis en deux groupes de 10 animaux chacun.

- Groupe 1 (n = 10) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 10) Théophylline 5 mg / kg

IV - 1 - 3 - 2 RÉSULTATS :

IV - 1 - 3 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

A la dose de 5 mg / kg, la théophylline n'a montré aucun effet sur la diurèse du rat (*fig. 20*).

IV - 1 - 3 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Le traitement de théophylline n'a pas modifié la vitesse d'élimination de la moitié ($T_{\epsilon 50}$), ni la totalité ($T_{\epsilon 100}$) de la surcharge hydrique par rapport au lot témoin (*fig. 21*).

IV - 1 - 3 - 3 DISCUSSION :

A la dose de 5 mg / kg, la théophylline administrée par voie intrapéritonéale en présence d'une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % de 5 ml / 100 g n'a présenté aucun effet sur la diurèse du rat. REBUelta et al. 1981 avaient obtenu une augmentation des volumes urinaires en administrant per os la même dose de théophylline et en présence d'une légère surcharge d'eau distillée de 2 ml / 100 g per os. Cette absence d'activité est peut-être due à la voie d'administration, à l'importance de la surcharge ou à l'administration d'une dose trop faible.

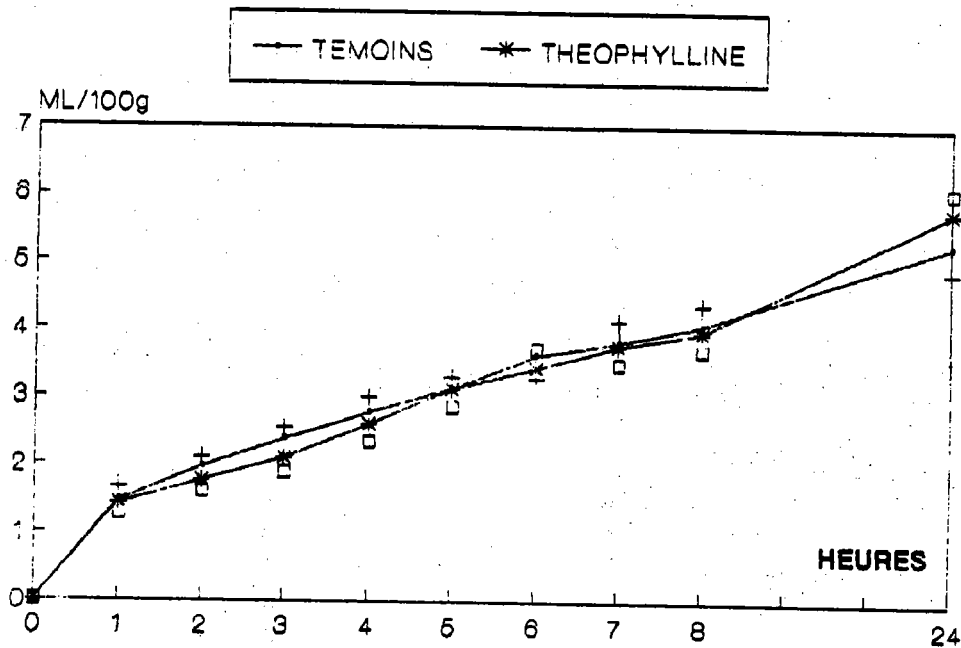


Figure 20 : ACTION DE LA THEOPHYLLINE SUR LA DIURESE DU RAT

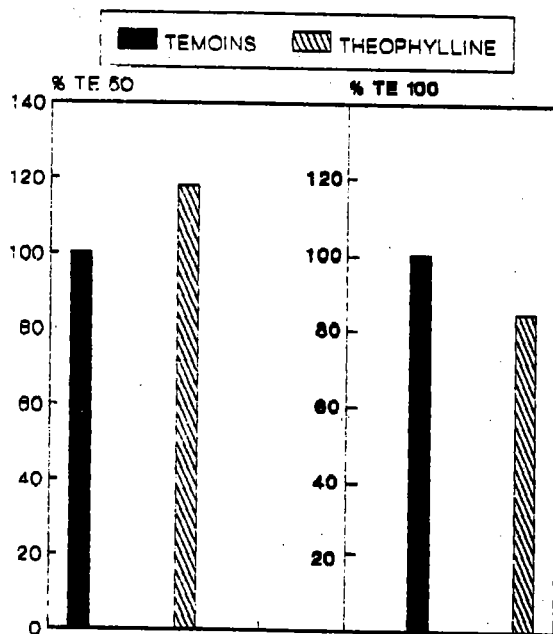


Figure 21 : TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

IV - 1 - 4 CONCLUSION

L'action salidiurétique du furosémide a été observée au cours de l'expérimentation, l'activité diurétique de ce produit de synthèse est rapide et brève dans le temps.

L'hydrochlorothiazide possède un temps de latence beaucoup plus long et son effet diurétique se prolonge dans le temps.

La chlorurèse et la natriurèse sont voisines après l'injection des deux produits de synthèse. Elles augmentent proportionnellement à l'augmentation des volumes urinaires obtenus après 8 heures d'étude et ne varient pas après les 24 heures de l'expérimentation. La kaliurèse est beaucoup plus importante après le traitement avec l'hydrochlorothiazide qu'après l'administration du furosémide. Elle suit l'élévation de l'urine émise sur 8 heures et n'est pas modifiée sur 24 heures d'étude par rapport au témoin, contrairement au taux de potassium éliminé dans l'urine des rats traités avec le furosémide qui est identique à celui observé dans l'urine des rats témoins.

Ces deux produits de synthèse, de cinétique différente seront des produits de référence dont les effets diurétiques pourront être comparés à ceux obtenus avec les extraits végétaux.

La théophylline n'a pas montré d'activité diurétique chez le rat mais cette molécule n'est peut-être pas adaptée à l'étude car bien qu'étant une base xanthique, son indication principale se situe parmi les bronchodilatateurs et l'activité diurétique de la théophylline est secondaire brève et inégale.

IV - 2 INFLUENCE DE LA SURCHARGE SUR LA DIURÈSE

Traitement avec l' Orthosiphon

IV - 2 - 1 PROTOCOLE :

L'intérêt de la surcharge hydrique hypotonique utilisée dans le protocole a été étudié avec l'*Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiacées) connu pour sa propriété diurétique. Il est utilisé sous forme de nébulisat du commerce (Titrex - Laboratoire Vernin - Melun - France) avec un rendement de 1 g de Titrex pour 5 g de plante sèche (réf. DSHO).

La dose de 50 mg de plante sèche / kg poids corporel a été testée sur les rats en présence et en absence de surcharge. Elle est proche de la posologie usuelle employée chez l'homme et de la dose efficace obtenue chez le rat par d'autres auteurs.

Deux groupes d'animaux ont été réalisés pour le test en présence de surcharge :

- Groupe 1 (n = 14) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 13) *Orthosiphon* 50 mg / kg

et deux groupes pour l'essai réalisé en absence de surcharge

- Groupe 3 (n = 14) Témoin NaCl 0,9 %
- Groupe 4 (n = 15) *Orthosiphon* 50 mg / kg dans NaCl 0,9 %

L'extrait d'*Orthosiphon* est alors dissout dans 2 ml de NaCl 0,9 % par kg et injecté par voie intrapéritonéale. Les témoins reçoivent le sérum physiologique sous un même volume. Le jeûne total de 24 heures est maintenu.

IV - 2 - 2 RÉSULTATS :

IV - 2 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

L'*Orthosiphon* (50 mg / kg) en présence d'une surcharge hydrique hypotonique entraîne une augmentation des volumes urinaires ($P < 0,01$) dès la 2^{ème} heure et jusqu'à la 24^{ème} heure (Fig. 22). A 8 heures, les animaux traités ont éliminé $5,9 \pm 0,4$ ml d'urine (100 g) alors que les témoins n'en ont éliminé que $3,9 \pm 0,2$ et à 24 heures, les volumes obtenus sont de $6,9 \pm 0,3$ et $5,7 \pm 0,3$ ml / 100 g respectivement.

La courbe obtenue avec le 2^{ème} essai révèle également un effet diurétique de la 4^{ème} à la 8^{ème} heure ($P < 0,05$) (Fig. 23). A huit heures, le volume d'urine recueilli est de $2,08 \pm 0,15$ ml / 100 g pour le lot traité sans surcharge et de $1,25 \pm 0,08$ pour les témoins. A 24 heures, ces deux volumes atteignent $3,20 \pm 0,16$ et $2,77 \pm 0,14$ ml / 10 g respectivement.

IV - 2 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Le traitement (*Orthosiphon* 50 mg / kg) accélère l'élimination de la surcharge hydrique ($T\epsilon_{50} = 58,5$ % $T\epsilon_{50}$ témoin et $T\epsilon_{100} = 27,0$ % $T\epsilon_{100}$ témoin) (fig. 24).

IV - 2 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 2 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulées sur 8 heures :

Le groupe traité avec l'*Orthosiphon* en présence de surcharge hydrique présente des débits de chlorure et de potassium élevés par rapport à ceux du témoin ($P < 0,01$ et $P < 0,05$ respectivement) après 8 heures d'étude. La natriurèse et le rapport Na^+ / K^+ restent voisins de ceux des témoins (fig. 25). Les concentrations urinaires des électrolytes étudiés ne varient pas de celles des témoins (fig. 29).

Dans l'expérimentation réalisée en absence de surcharge hydrique, l'injection d'*Orthosiphon* provoque une augmentation de la chlorurèse ($P < 0,05$) et de la kaliurèse ($P < 0,01$).

La natriurèse et le rapport Na^+ / K^+ ne varient pas des résultats du lot témoin (fig. 26). Il en est de même pour les concentrations ioniques, elle ne sont pas modifiées par le traitement (fig. 29).

IV - 2 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulées sur 24 heures :

24 heures après l'injection du traitement en présence de surcharge, les débits observés pour les deux groupes d'animaux restent proches (fig. 27). Les concentrations urinaires en chlorure et sodium ne sont pas modifiées par l'administration de la plante. Seul, le taux de potassium subit une légère baisse ($P < 0,05$) (fig. 29). La natriurèse du lot traité en absence de surcharge est augmentée 24 heures après l'administration de l'*Orthosiphon* ($P < 0,05$) (fig. 28). Les concentrations urinaires des deux lots sont voisines (fig. 29). Le pH urinaire est proche de 8,4 - 8,5 pour tous les animaux (Groupe 1 - 2 - 3 ou 4).

IV - 2 - 3 DISCUSSION:

L'*Orthosiphon* présente une activité diurétique chez le rat en présence et en absence de surcharge hydrique hypotonique.

En effet, l'augmentation des volumes urinaires observée chez le rat traité avec de l'*Orthosiphon* à la dose de 50 mg / kg en présence d'une surcharge hydrique hypotonique montre un effet diurétique rapide et long de 24 heures mais essentiellement de la 3^{ème} à la 8^{ème} heure. A la 6^{ème} heure le rapport Volume traité / Volume témoin x 100 égal à 163 %, est proche de celui obtenu par GUILLEREY (1982) avec 111 %, ou LAFON (1987) avec 155 % ou BURTIN (1983) avec 179 %, grâce à un protocole voisin (surcharge hypotonique et 50 mg / kg). Ce rapport calculé après l'administration de 50 mg d'*Orthosiphon* et d'une surcharge isotonique per os ou intrapéritonéale (130 % et 112 % respectivement) révèle l'activité de cette plante sur la diurèse du rat (BURTIN 1983). Cette action est également mise en évidence par la deuxième expérimentation (sans surcharge), en effet, le rapport est élevé (170 %).

L'activité diurétique de l'*Orthosiphon* est comparable à celle de l'hydrochlorothiazide avec un maximum d'action entre la 3^{ème} et la 8^{ème} heure. Ce qui est différent du mode d'action du furosémide qui agit très rapidement avant la deuxième heure, mais peu longtemps.

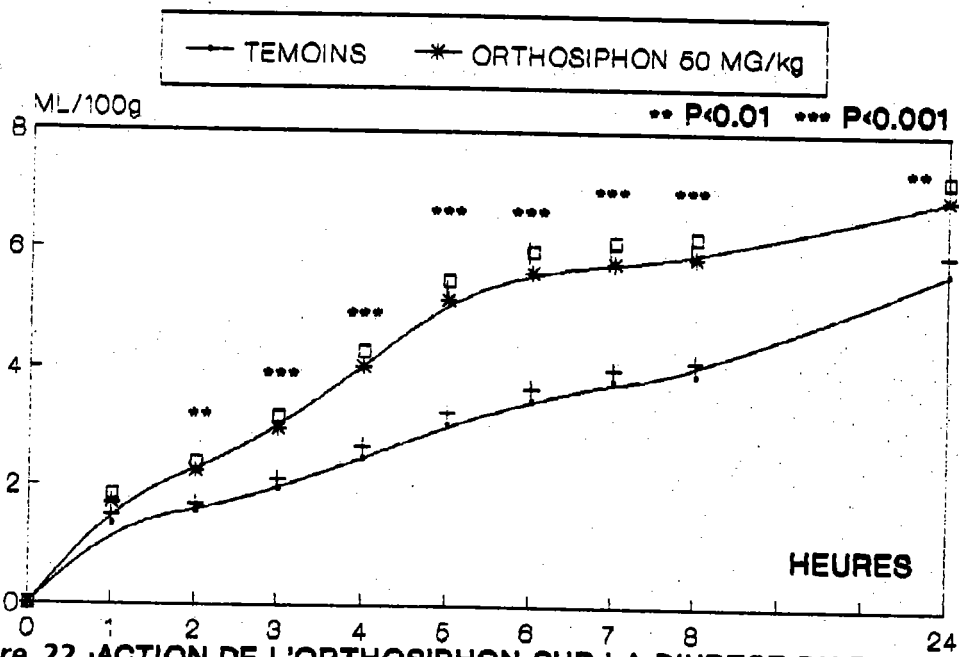


Figure 22 : ACTION DE L'ORTHOSIPHON SUR LA DIURESE DU RAT

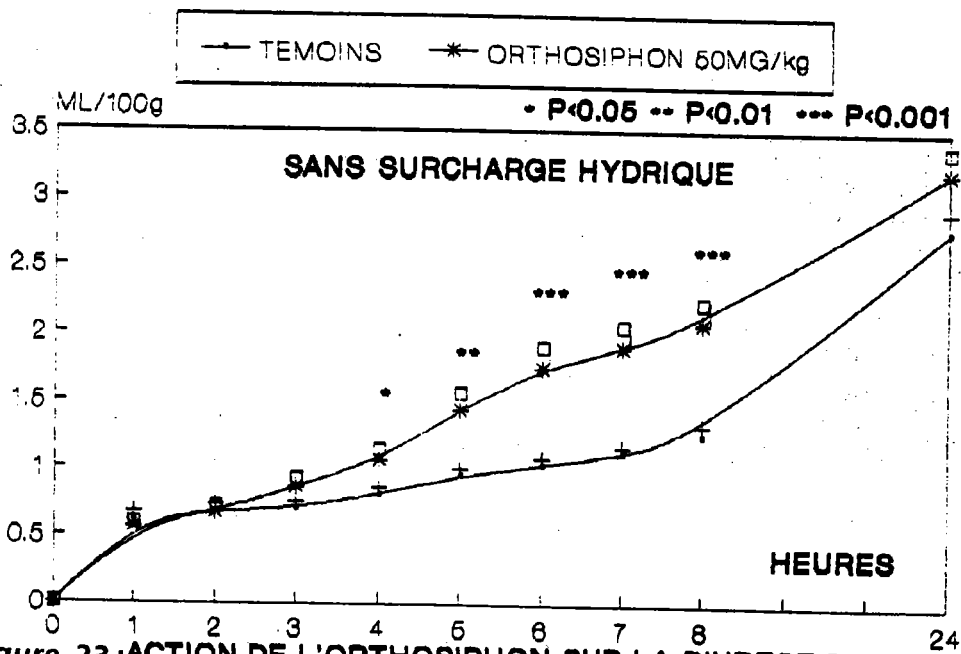
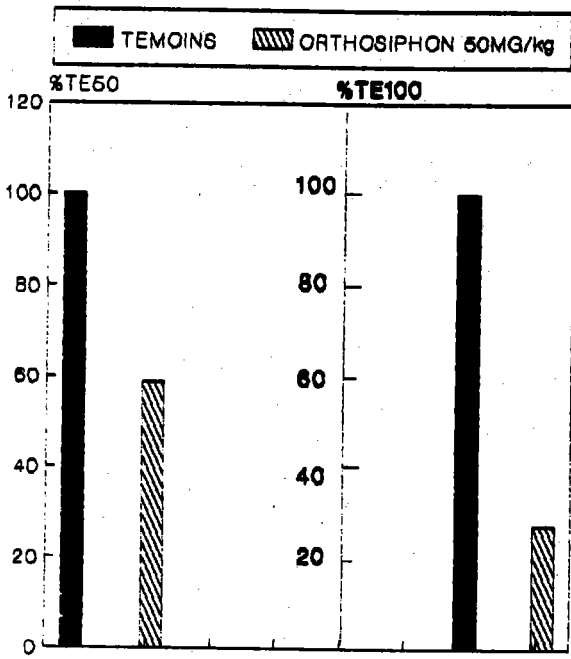


Figure 23 : ACTION DE L'ORTHOSIPHON SUR LA DIURESE DU RAT



ure 24 TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

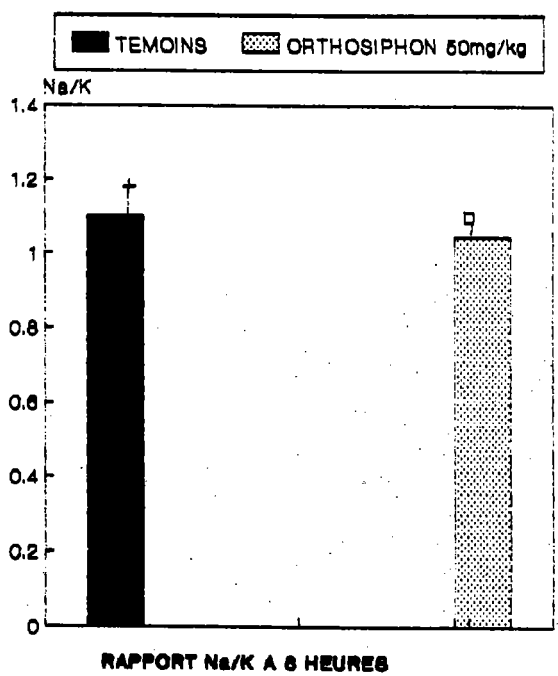
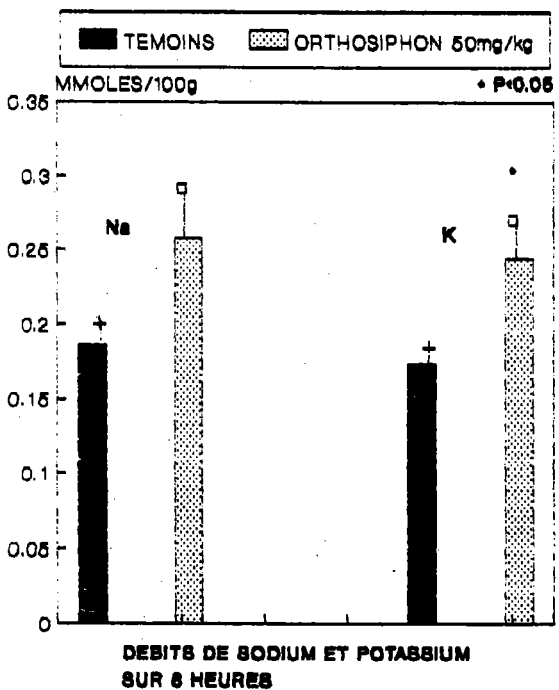
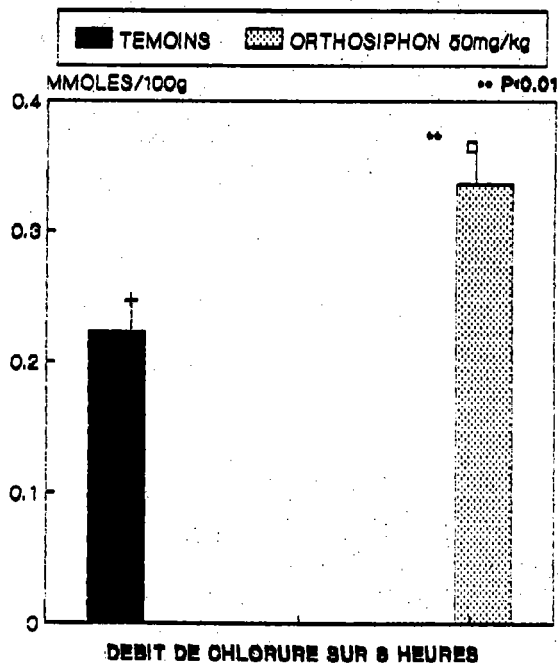
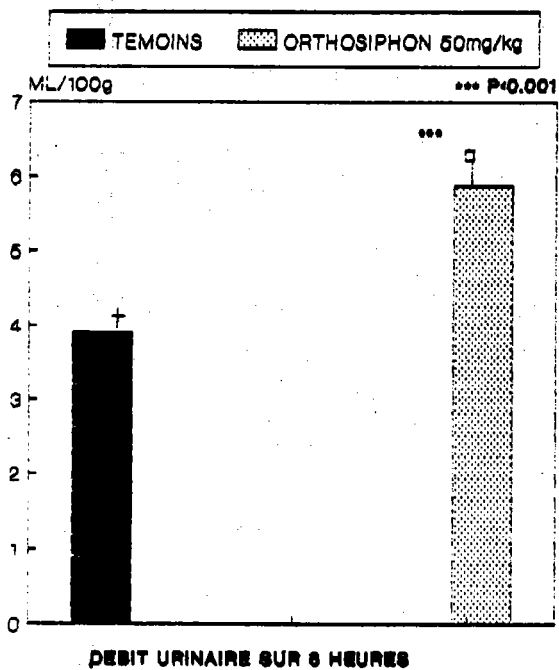


Figure 25 :Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de l'orthosiphon

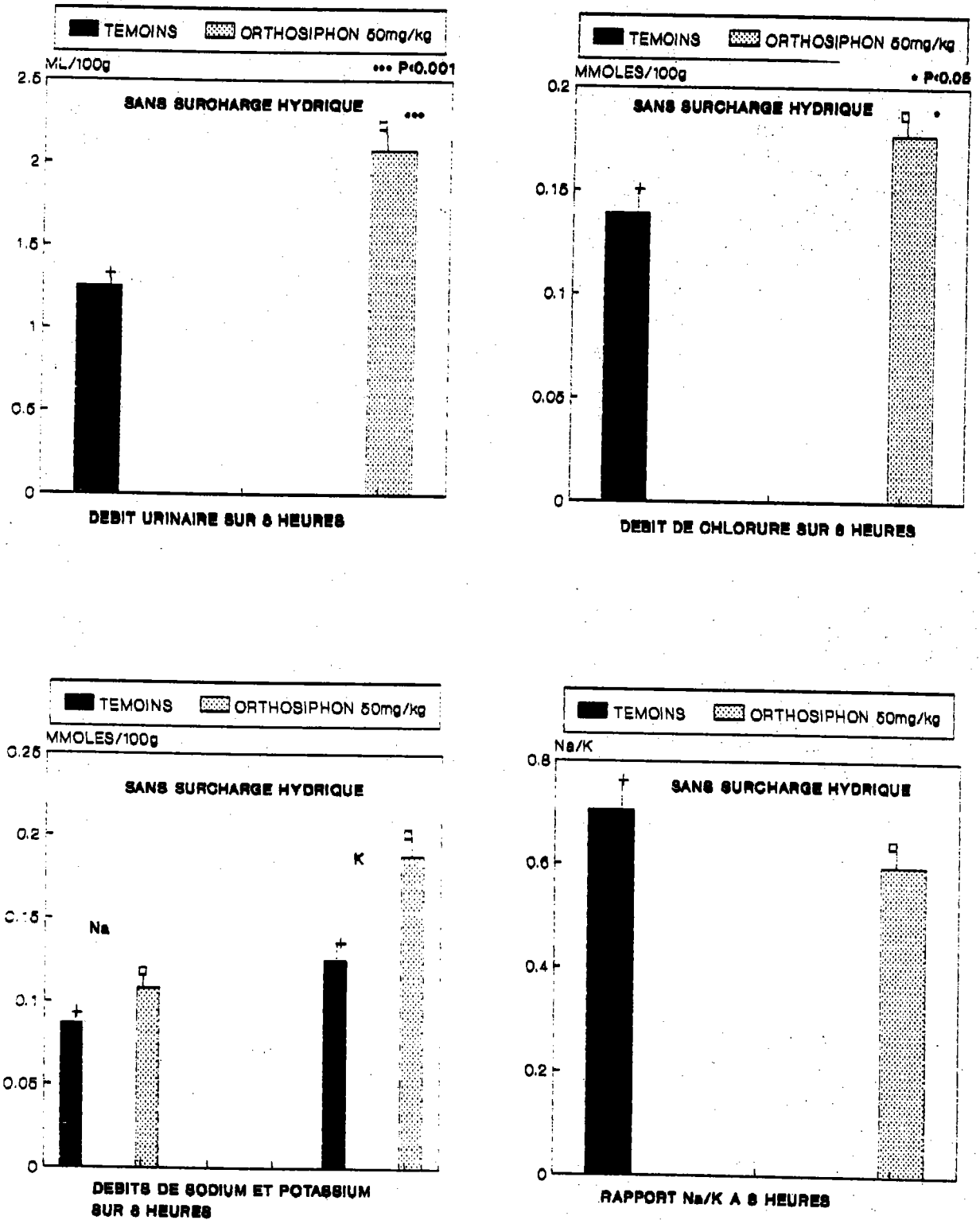


Figure 26 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de l'orthosiphon

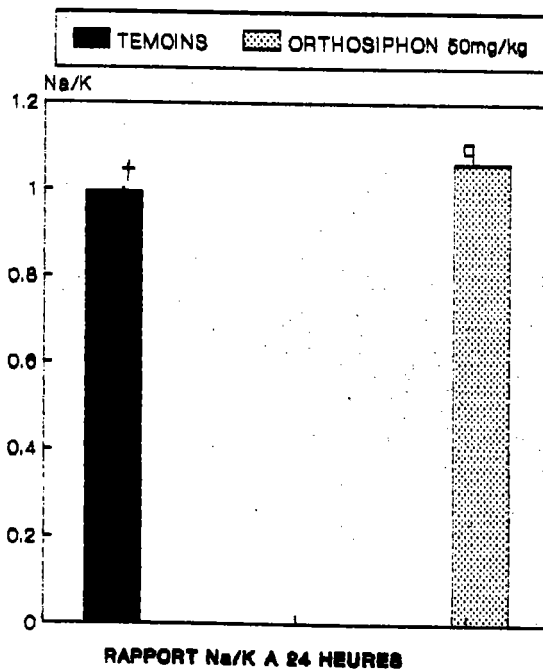
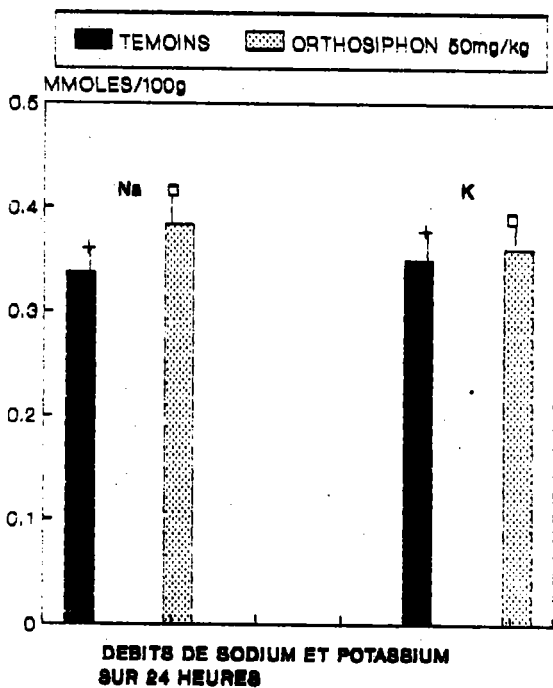
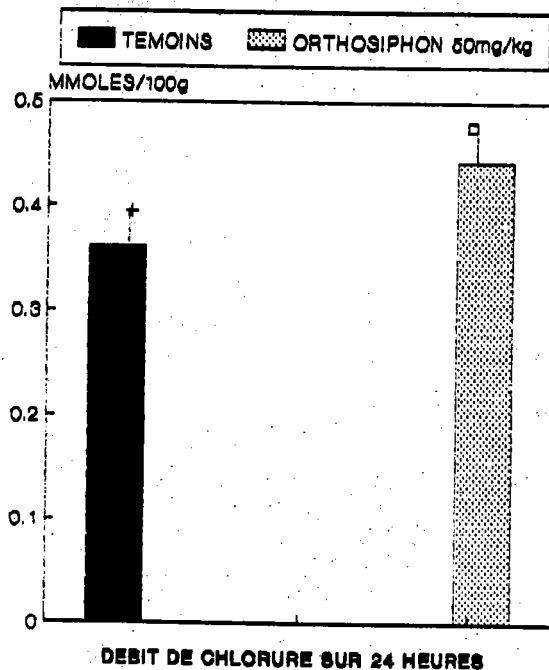
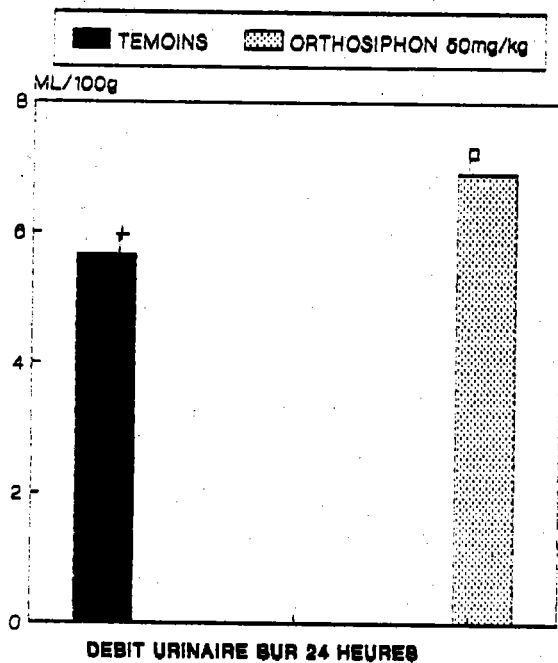


Figure 27 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de l'orthosiphon

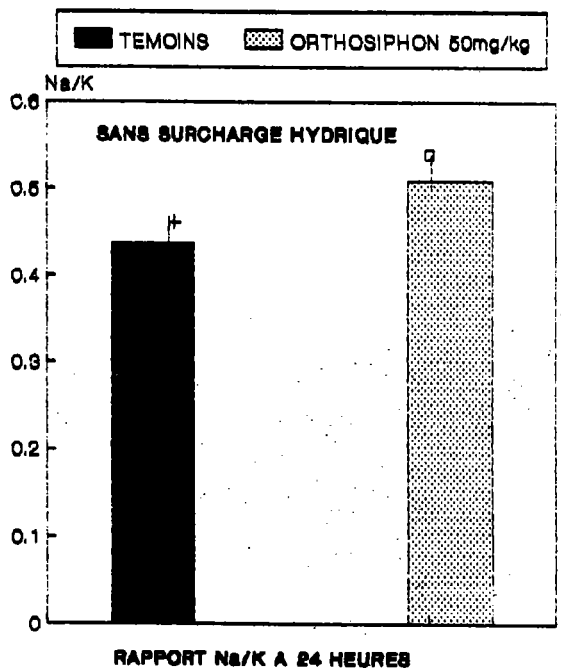
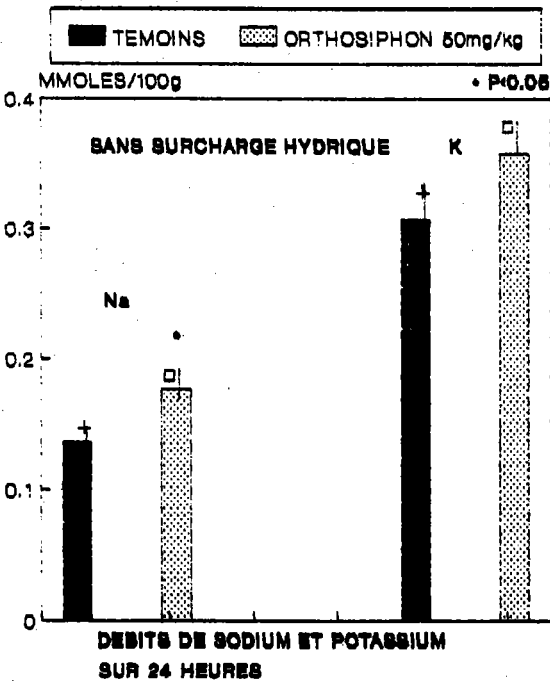
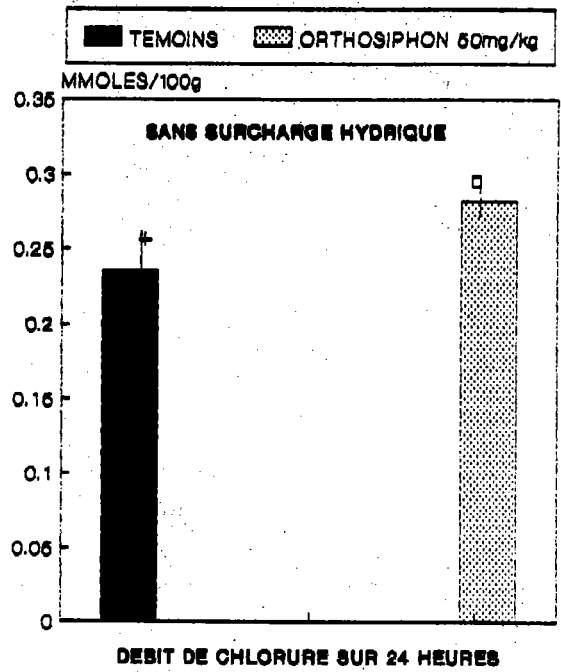
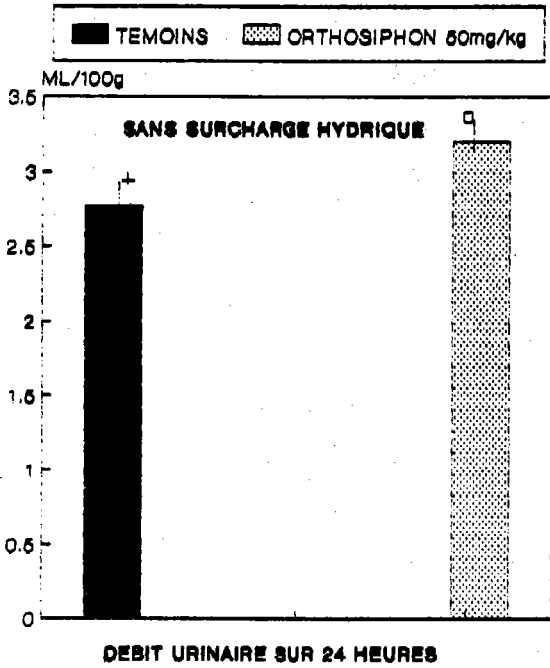


Figure 28 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de l'orthosiphon

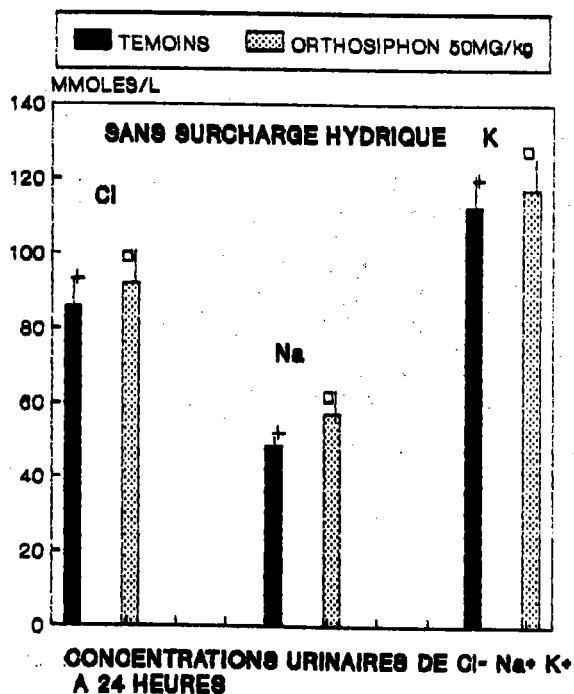
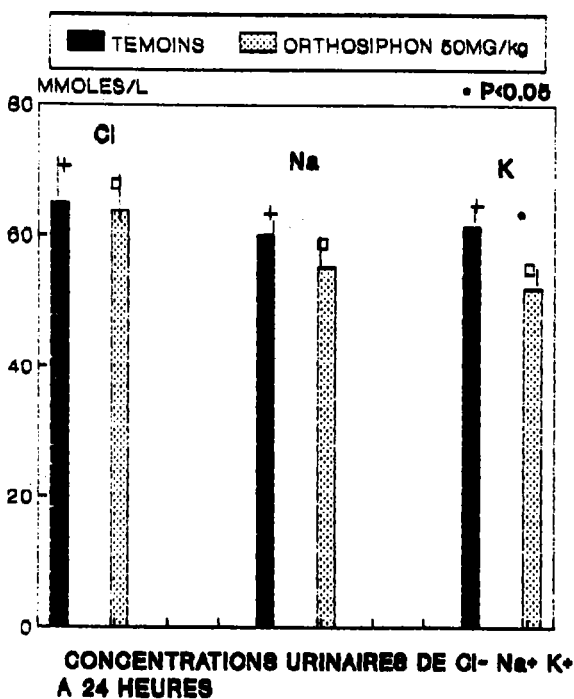
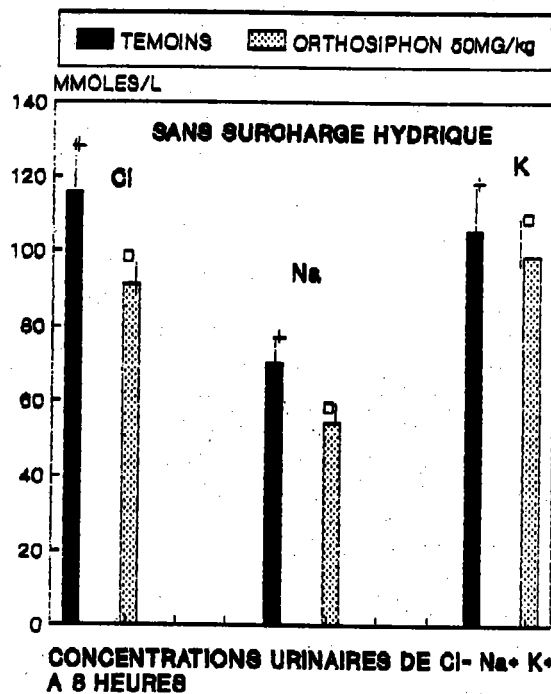
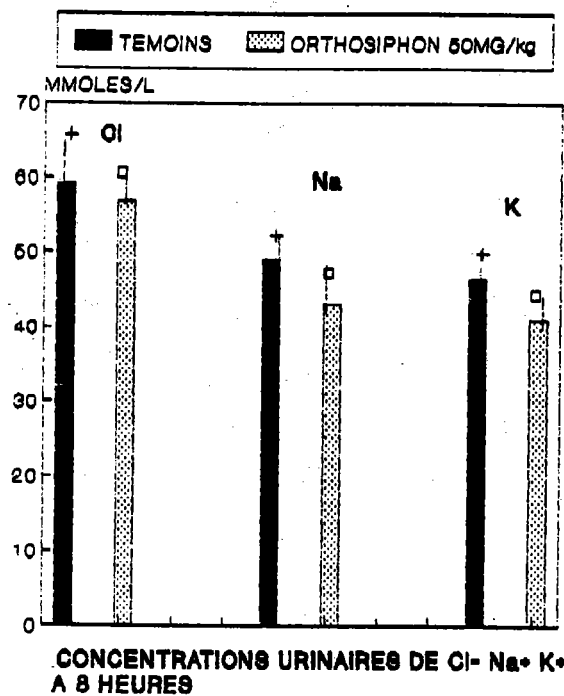


Figure 29 : Concentration urinaire après l'administration de l'orthosiphon

IV - 2 - 4 CONCLUSION :

L'*Orthosiphon stamineus* à la dose de 50 mg / kg entraîne une augmentation des volumes urinaires essentiellement de la 3^{ème} à la 8^{ème} heure, en présence ou en absence d'une surcharge hydrique hypotonique. Il accélère l'élimination de la surcharge imposée et ne modifie que très faiblement l'élimination urinaire d'électrolytes (Cl^- , Na^+ et K^+) après 8 ou 24 heures d'étude. Le rapport Na^+ / K^+ est très faible dans les urines recueillies lors de l'essai sans surcharge pour les deux groupes de rats, l'équilibre ionique est peut être perturbé après 24 heures de jeûne hydrique. L'effet obtenu est comparable à l'action de l'hydrochlorothiazide. Cette technique devrait permettre par le calcul du $T \in 50$ et du $T \in 100$ de comparer les extraits végétaux entre eux.

La surcharge hydrique hypotonique est intéressante mais pas indispensable pour mettre en évidence l'effet diurétique ; l'*Orthosiphon* s'est révélé actif dans les deux cas. La surcharge amplifie le phénomène diurétique car les volumes urinaires excrétés sont plus importants. Elle induit un état de rétention hydrique proche de la pathologie traitée par un diurétique. Cette méthode par surcharge hydrique est en conséquence tout à fait adaptée à l'étude des diurétiques végétaux.

**IV - 3 INFLUENCE DE LA DOSE
SUR L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE :
Traitement avec la Piloselle**

IV - 3 - 1 PROTOCOLE :

La *Piloselle* est présentée sous forme de nébulisat du commerce (Titrex - Laboratoire Vernin - Melun - France) réalisé à partir de plante entière sèche (1 g de nébulisat correspondant à 15 g de plante sèche). (réf. DSHP) La dose de 50 mg de plante sèche / kg a été choisie afin de comparer les résultats avec ceux de GUILLEREY (1982) et LAFON (1987) et avec ceux des autres plantes étudiées. Nous avons également utilisé une dose de 200 mg plante sèche / kg qui se rapproche de la dose unitaire utilisée traditionnellement chez l'homme.

Les animaux sont répartis en trois groupes :

- Groupe 1 (n = 28) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 14) *Piloselle* 50 mg / kg
- Groupe 3 (n = 14) *Piloselle* 200 mg / kg

IV - 3 - 2 RÉSULTATS :

IV - 3 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

L'extrait aqueux de *Piloselle* à la dose de 50 mg / kg ne modifie pas la diurèse du rat durant les 24 heures d'observations, mais à 200 mg / kg, il entraîne une augmentation de l'urine émise pendant toute la durée de l'étude ($P < 0,05$ pour la 1^{ère} heure, et $P < 0,001$ de la 2^{ème} à la 24^{ème} heure) (Fig. 30). Les volumes obtenus sont égaux à $2,5 \pm 0,1$ ml / 100 g à la 2^{ème} heure, $5,4 \pm 0,2$ ml / 100 g à la 8^{ème} heure et $7,0 \pm 0,2$ ml / 100 g à la 24^{ème} heure pour le lot traité avec 200 mg de *Piloselle*, ils sont de $1,8 \pm 0,1$, $4,0 \pm 0,2$ et $6,0 \pm 0,2$ ml / 100 g pour le lot témoin aux mêmes heures.

IV - 3 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Les temps d'élimination $T_{\epsilon 50}$ et $T_{\epsilon 100}$ du lot traité avec la dose de 50 mg / kg varient très peu de ceux du lot témoin (97 % et 82 % des $T_{\epsilon 50}$ et $T_{\epsilon 100}$ du lot témoin).

L'injection de 200 mg / kg de *Piloselle* provoque une diminution des temps d'élimination ($T_{\epsilon 50}$ et $T_{\epsilon 100}$) de la surcharge imposée par rapport aux valeurs témoins (54 % et 40 % des $T_{\epsilon 50}$ et $T_{\epsilon 100}$ du lot témoin) (fig. 31).

IV - 3 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 3 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Les débits en chlorure, sodium et potassium restent voisins pour les trois groupes après 8 heures d'étude. Le rapport Na^+ / K^+ du lot traité avec la *Piloselle* à 200 mg / kg, diminue par rapport à celui des témoins ($P < 0,01$) (fig. 32). Les concentrations urinaires ioniques (Cl^- , Na^+ et K^+) ne s'écartent pas des valeurs du lot témoin quelque soit la dose de *Piloselle* injectée (fig. 34).

IV - 3 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Aucune différence significative n'a été observée parmi des débits (fig. 33) ni des concentrations ioniques (Cl^- , Na^+ et K^+) (fig. 34) au cours de cette expérimentation. Le pH urinaire des urines recueillies, après 8 heures d'observation ou pendant la période de 8 à 24 heures, reste stable aux environs de 8,5.

IV - 3 - 3 DISCUSSION :

La *Piloselle* sous forme de Titrex (extrait hydroalcoolique 30 % V/v) à la dose de 50 mg de plante sèche / kg n'a aucun effet sur la diurèse du rat ni sur la composition ionique des urines. Ces observations sont en accord avec les résultats obtenus par LAFON (1987) à l'aide d'un protocole différent par voie orale, avec un extrait aqueux de *Piloselle*.

Par contre, GUILLEREY (1982) avait conclu à une augmentation de la diurèse avec la même dose d'extrait aqueux de *Piloselle* administrée per os chez le rat. Le rapport Volume traité / Volume témoin x 100 calculé par GUILLEREY (1982) est de 105 % à la 6^{ème} heure d'étude, le rapport calculé avec l'expérience de 50 mg / kg est de 106 % et celui de LAFON (1987) de 112 % après le même temps d'observation. L'interprétation et la conclusion de GUILLEREY (1982) classant la *Piloselle* dans les plantes à effet diurétique très important après avoir expérimenté per os l'extrait aqueux à la dose de 50 mg plante sèche / kg peuvent être discutées.

A la dose de 200 mg / kg, la *Piloselle* sous forme de Titrex (extrait hydroalcoolique 30^{v/v}) entraîne une augmentation des volumes urinaires de la 1^{ère} à la 24^{ème} heure et de la vitesse d'élimination de la surcharge hydrique. Le rapport atteint alors 132 % à la 6^{ème} heure. L'action semble donc modérée, longue et précoce. Malgré la diminution du rapport Na^+ / K^+ à la 8^{ème} heure, due certainement à la légère augmentation (non significative) de la kaliurèse, les urines ne paraissent ni concentrées, ni diluées chez le lot traité avec 200 mg de *Piloselle* / kg.

LAFON (1987) ne constatait aucun effet avec un extrait aqueux de *Piloselle* à la dose de 500 mg plante sèche / kg administrée per os, peut-être avait-il dépassé la dose efficace avec cette sorte de préparation ... ?

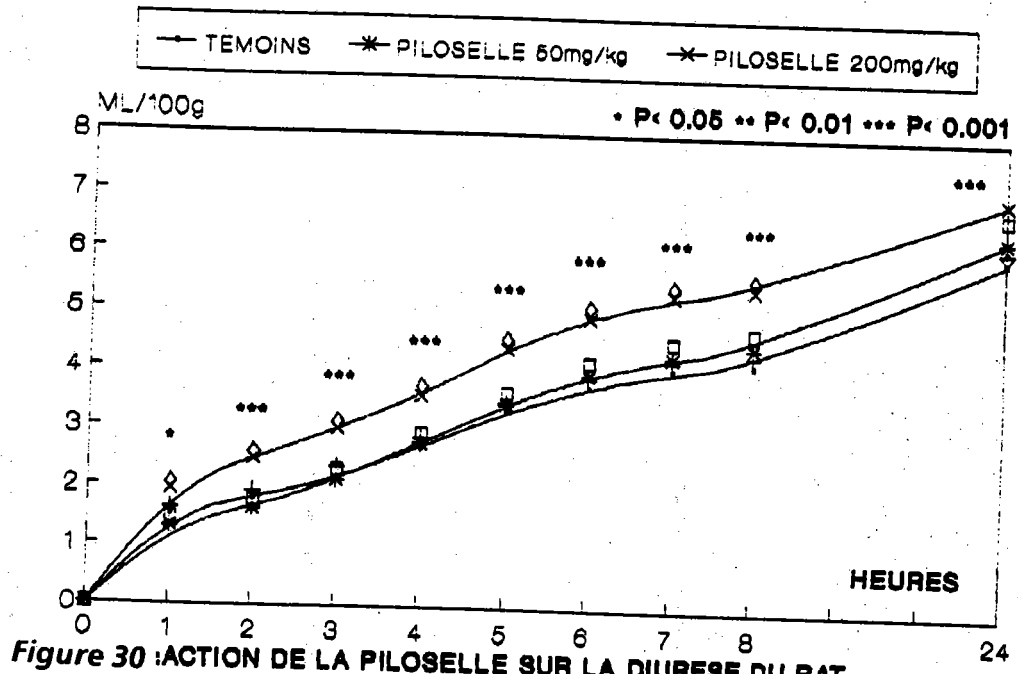


Figure 30 : ACTION DE LA PILOSELLE SUR LA DIURESE DU RAT

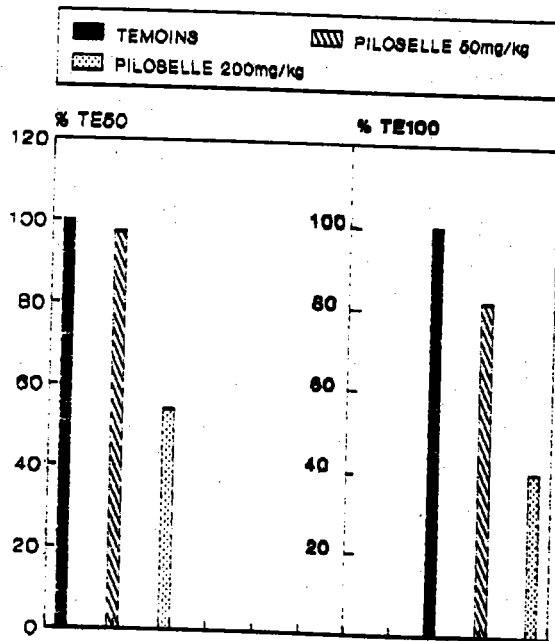


Figure 31 : TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

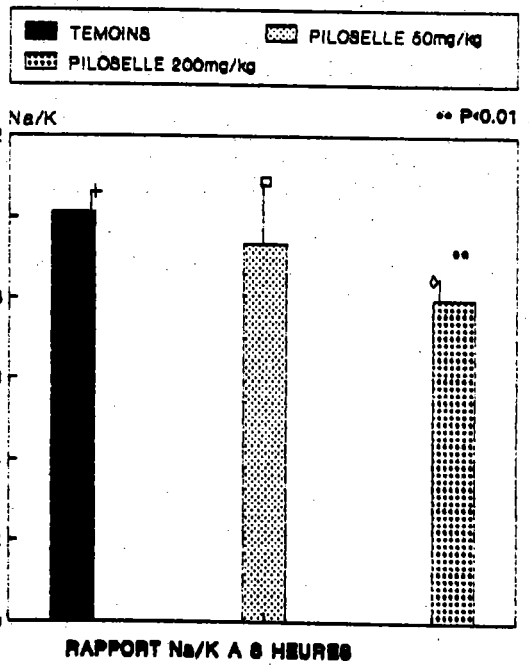
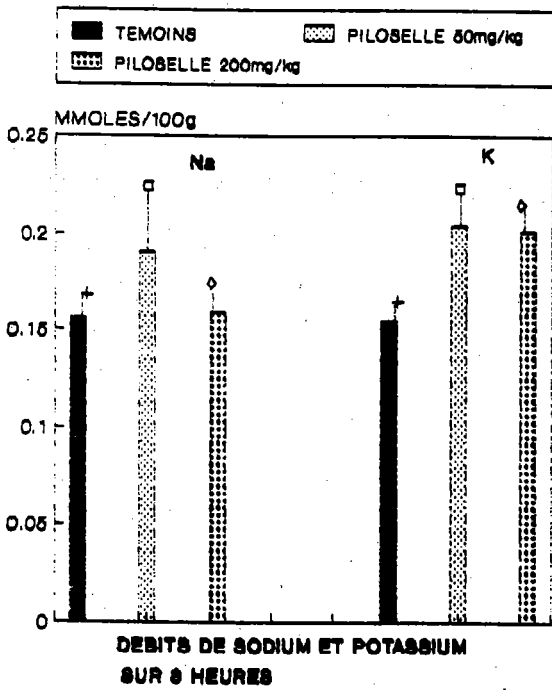
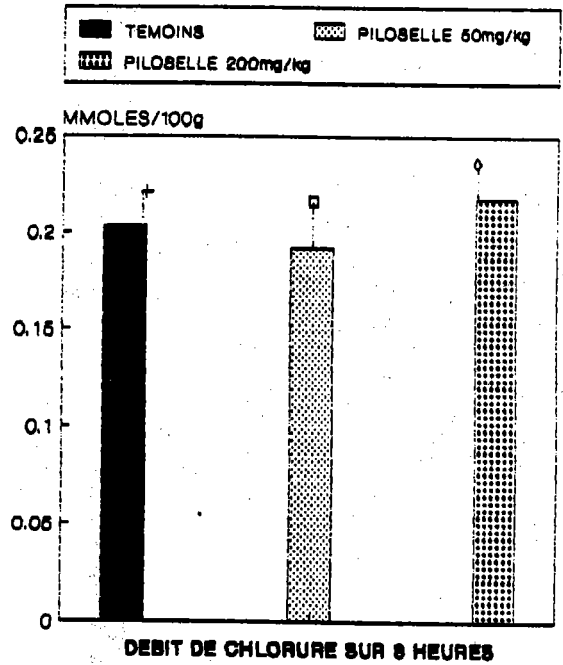
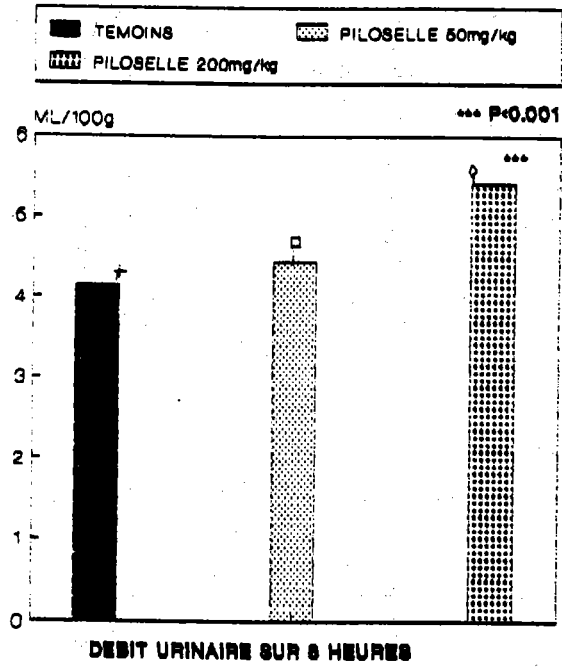


Figure 32 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de la piloselle

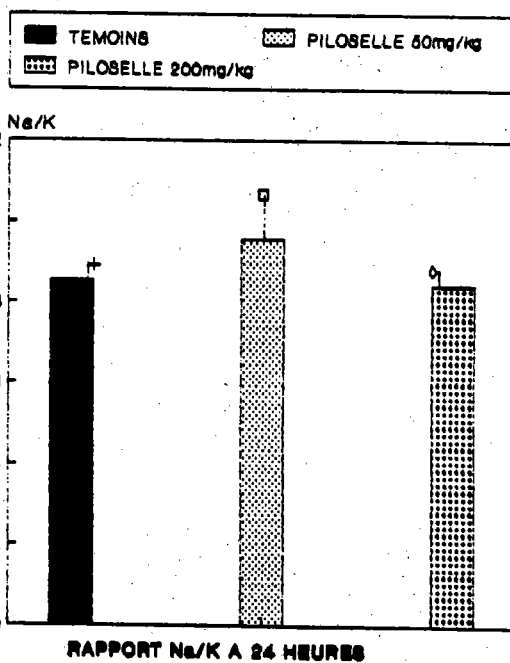
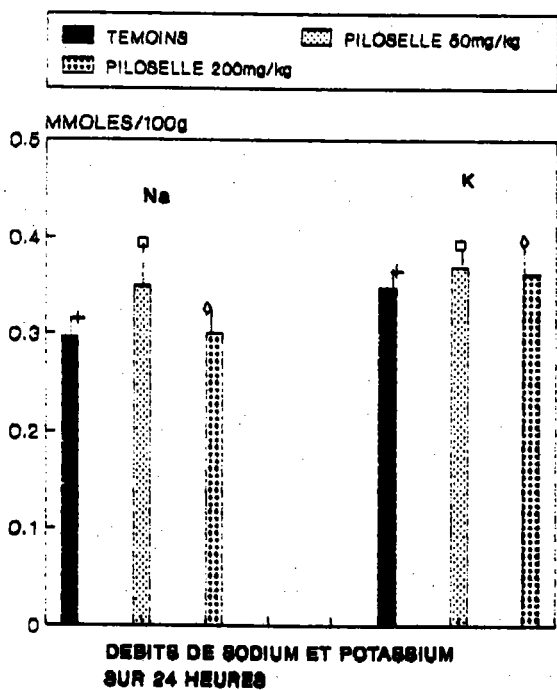
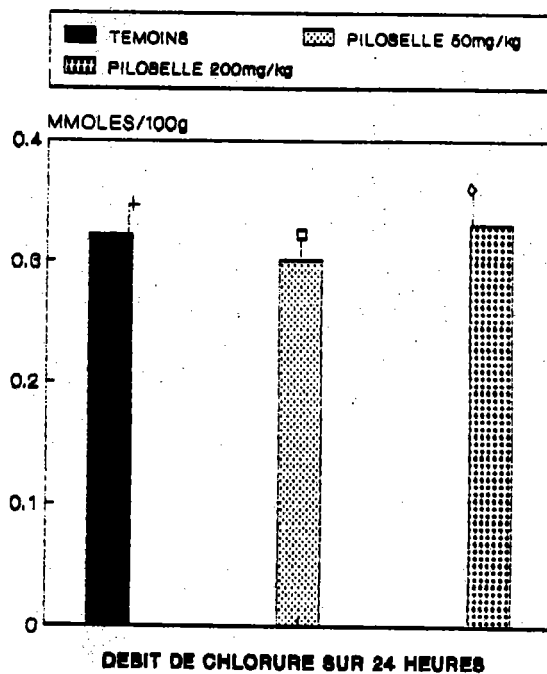
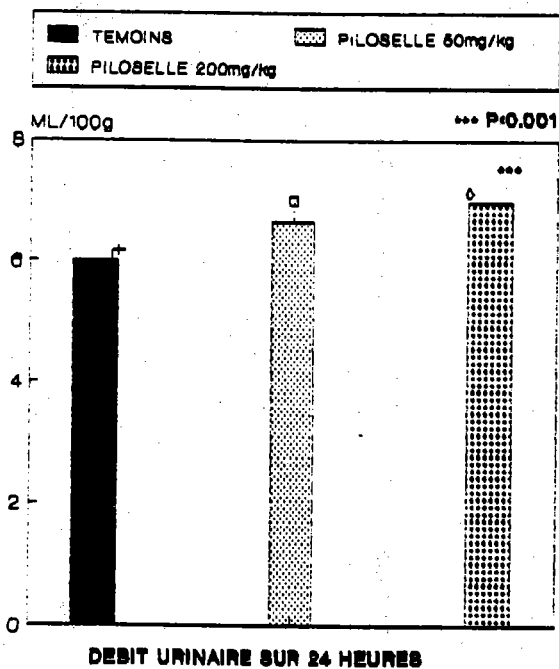


Figure 33 :Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de la piloselle

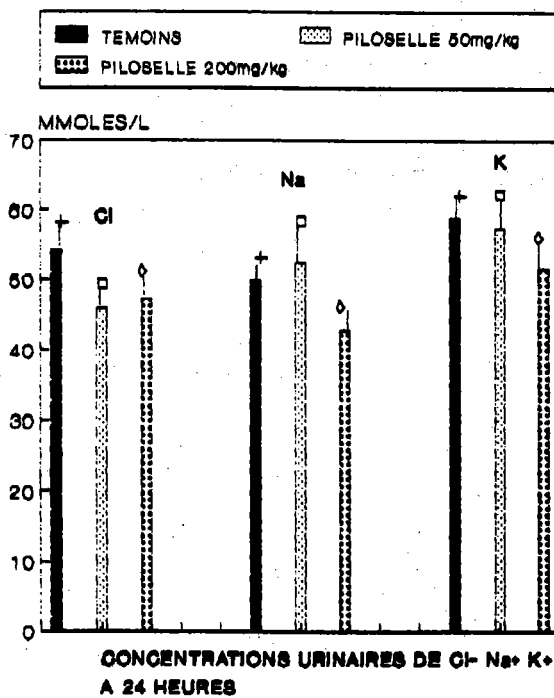
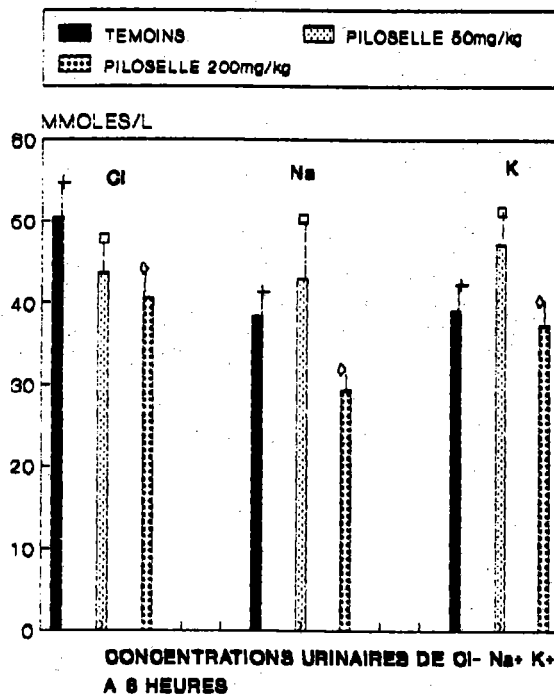


Figure 34 : Concentration urinaire après l'administration de la piloselle

IV - 3 - 4 CONCLUSION :

La *Piloselle* montre une activité à la dose de 200 mg de plante sèche / kg mais l'action s'annule à 50 mg / kg. L'extrait hydroalcoolique 30 V/v est identique pour les deux essais, issu du commerce vérifié et facilement dosable ; la relation doses - effets qui semble très importante dans les traitements avec des extraits végétaux a donc pu être observée avec une certaine précision.

La *Piloselle* est donc une plante diurétique à 200 mg / kg et ne modifie que très légèrement les constantes urinaires électrolytiques.

L'activité de la *Piloselle* sur la diurèse du rat en présence d'une surcharge hydrique hypotonique est longue et modérée, elle présente la même courbe que celle de l'hydrochlorotiazide.

Les volumes urinaires recueillis restent inférieurs à ceux obtenus après un traitement avec un produit chimique ou avec l'*Orthosiphon* dans les mêmes conditions protocolaires.

**IV- 4 INFLUENCE DU SOLVANT D'EXTRACTION
SUR LA DIURÈSE :
Traitement avec le Sureau**

IV - 4 - 1 PROTOCOLE :

Deux extraits de fleurs de *Sambucus nigra* L ont été réalisés : un extrait aqueux et hydroalcoolique de titre alcoolique égal à 60°.

L'extrait aqueux est obtenu à partir de 20 g de fleurs sèches mis en infusion dans 300 ml d'eau distillée. La solution est laissée 24 heures à 45 ° c, puis elle est filtrée. Le résidu est épuisé à froid avec de l'eau distillée. Le filtrat total recueilli est ensuite lyophilisé. Le rendement est de 18,6 % (réf. DSHS 1).

L'extrait hydroalcoolique est préparé par macération de 20 g de fleurs sèches dans 300 ml d'éthanol à 60 °. Après 24 heures à l'étuve à 45 ° C dans un récipient clos, la solution est filtrée et le résidu épuisé à froid avec de l'eau distillée. L'alcool est éliminé sous pression réduite et la solution restante qui présente un dépôt végétal au fond du flacon est divisée en deux parties égales A et B après homogénéisation.

La première moitié A est lyophilisée directement. Le rendement est de 18,6 % (réf. DSHS 2). La seconde moitié B subit une centrifugation (1 500 x g pendant 10 mn), le résidu est éliminé et le surnageant lyophilisé. Le rendement est de 15 % (réf. DSHS 3).

La dose administrée est calculée en fonction de la posologie usuelle utilisée chez l'homme (en excluant le cas où une action sudorifique antipyrétique est demandée). La dose unitaire employée est donc de 2 à 3 g de plante sèche pour un poids corporel de 60 kg. La dose injectée aux rats est donc égale à 50 mg de plante

sèche par kg (GUILLEREY, 1982). De plus, cette dose correspond à celle employée par GUILLEREY (1982) et CHIEZE (1983) chez le rat par voie orale ou intraveineuse.

Les animaux sont répartis en quatre groupes :

- Groupe 1 (n = 15) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 9) Extrait aqueux 50 mg / kg
- Groupe 3 (n = 10) Extrait A (hydroalcoolique 60°) 50 mg / kg
- Groupe 4 (n = 9) Extrait B (hydroalcoolique 60° avec centrifugation)
50 mg / kg

IV - 4 - 2 RÉSULTATS :

IV - 4 - 2 - 1 **VOLUME URINAIRE :**

L'extrait aqueux de fleurs de *Sambucus nigra* L provoque une augmentation des volumes urinaires ($P < 0,05$) de la 2^{ème} ($2,4 \pm 0,1$ ml / 100 g) à la 24^{ème} heure ($7,5 \pm 0,3$ ml / 100 g) d'étude. Les témoins éliminent $2,0 \pm 0,1$ ml / 100 g et $6,4 \pm 0,3$ ml / 100 g aux mêmes heures. L'extrait hydroalcoolique non centrifugé (A), montre une légère activité sur la diurèse à la 5^{ème} ($4,4 \pm 0,2$ ml / 100 g) et 24^{ème} heure ($7,4 \pm 0,4$ ml / 100 g) ($P < 0,05$) après son injection, alors que l'extrait centrifugé (B) ne modifie pas la courbe des témoins (Fig. 35) qui montre des volumes de $3,7 \pm 0,2$ et $6,4 \pm 0,3$ ml / 100 g à la 5^{ème} et 24^{ème} heure.

IV - 4 - 2 - 2 **TEMPS D'ÉLIMINATION :**

L'extrait aqueux diminue le temps d'élimination de la moitié (63 % du $T_{\epsilon 50}$ témoin), mais surtout de la totalité de la surcharge (45 % du $T_{\epsilon 100}$ témoin) par rapport aux temps mis par les témoins. L'extrait (A), ne réduit que légèrement les deux temps d'élimination (74 % du $T_{\epsilon 50}$ témoin, 67 % du $T_{\epsilon 100}$ témoin) et l'extrait (B) reste inactif sur ces paramètres (Fig. 36).

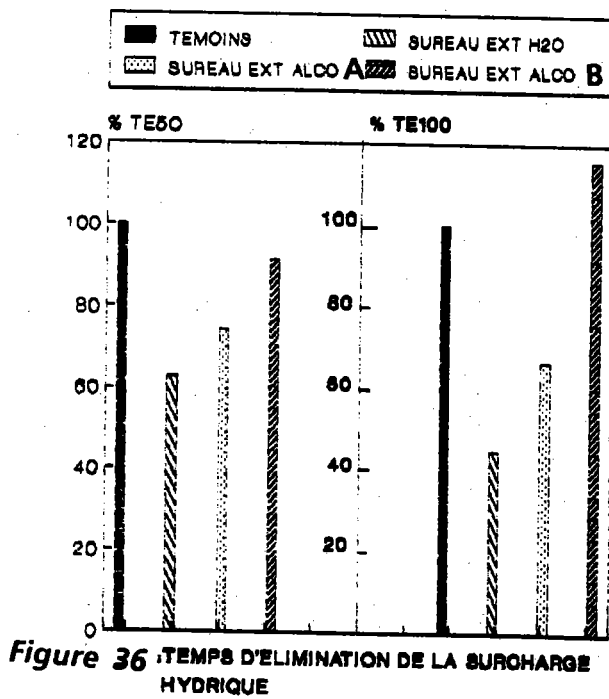
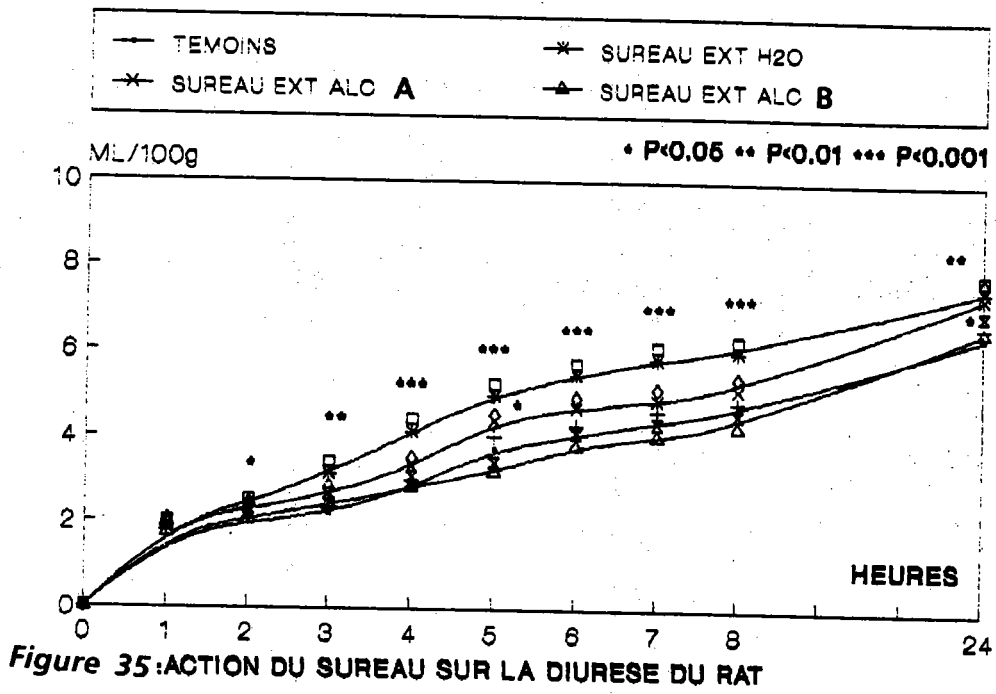
IV - 4 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 4 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Les débits ioniques (Cl^- , Na^+ et K^+) urinaires et par conséquence le rapport Na^+ / K^+ restent voisins pour les lots étudiés (Fig. 37). A l'exception du lot recevant l'extrait aqueux, l'élévation des débits de Cl^- , Na^+ et K^+ est proportionnelle à celle du volume urinaire ($P < 0,05$ et $P < 0,01$). Aucune variation n'est observée entre les concentrations ioniques (Cl^- , Na^+ et K^+) des urines des rats traités avec l'un des trois extraits de *Sureau* et des rats témoins (fig. 37). Les pH mesurés sur les urines recueillies après 8 heures d'étude et sur celles correspondant à la période 8 - 24 heures ne varient pas entre les différents lots. Il est voisin de 8,9.

IV - 4 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les débits ioniques et le rapport Na^+ / K^+ restent constants après l'injection des extraits alcooliques de *Sureau* ou NaCl 4,5 % (fig. 38). Le lot traité avec l'extrait aqueux présente une faible augmentation des débits ioniques ($P < 0,05$). Les concentrations (Cl^- , Na^+ et K^+) sont proches pour tous les animaux (fig. 39).



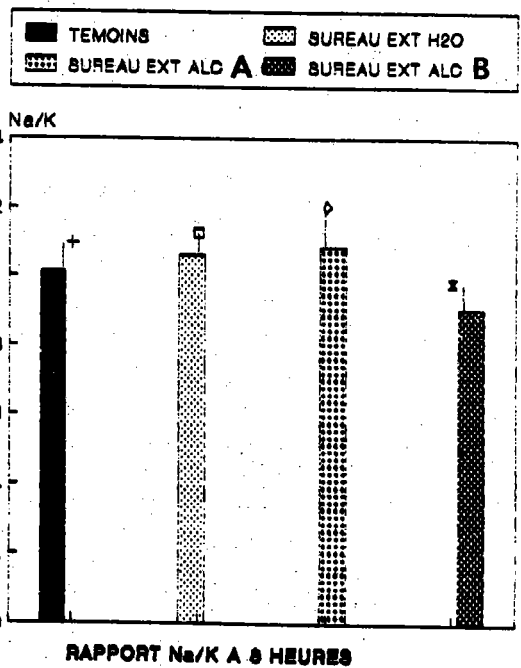
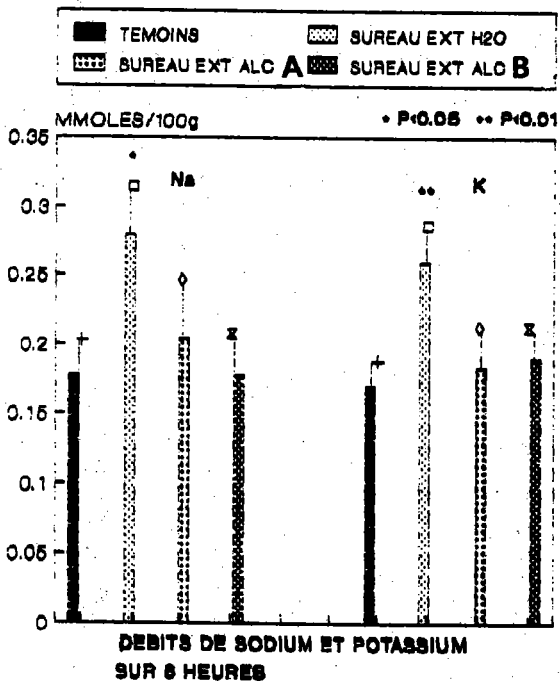
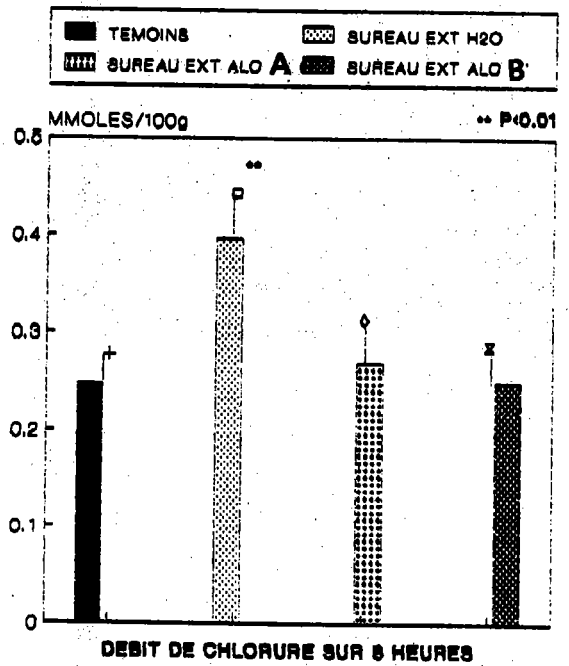
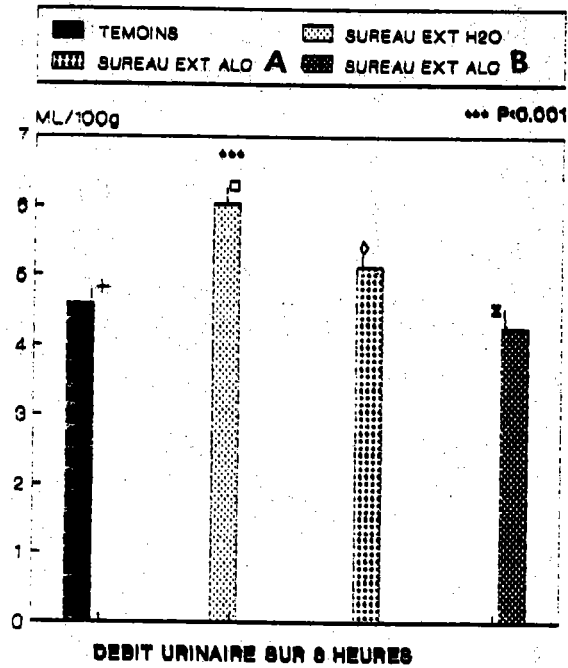


Figure 37 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration du sureau

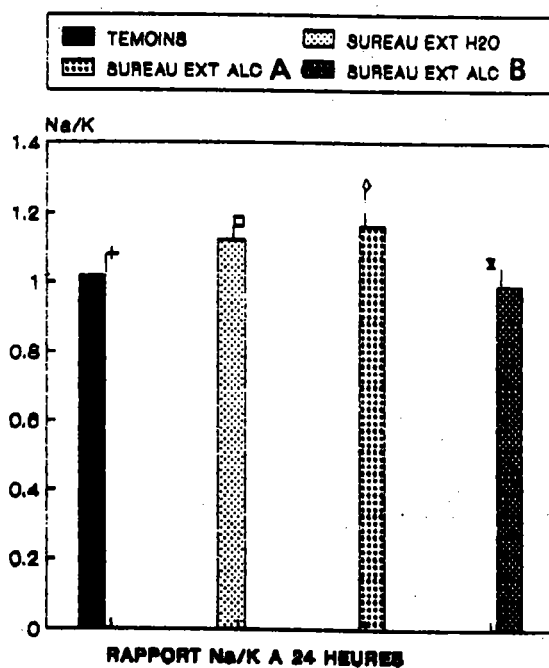
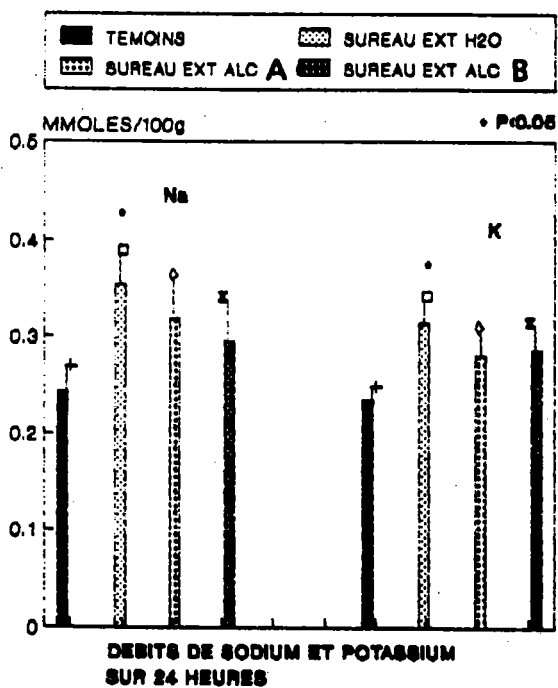
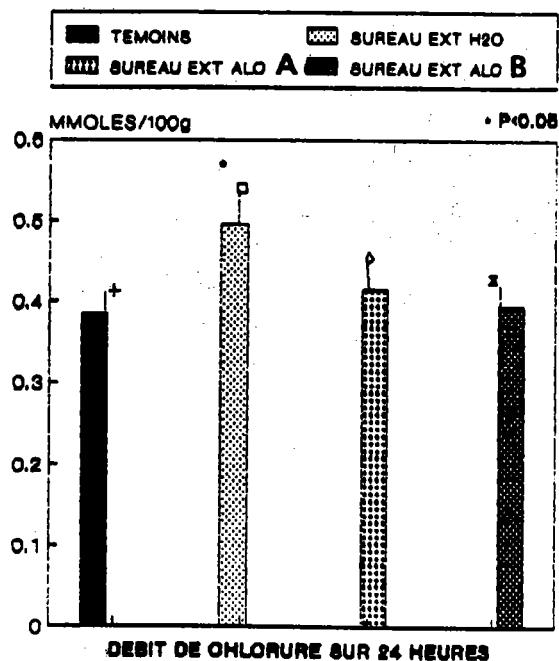
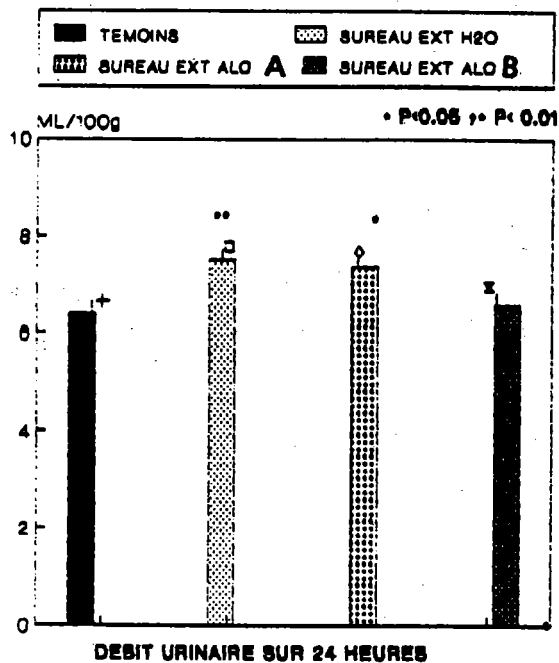


Figure 38 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration du sureau

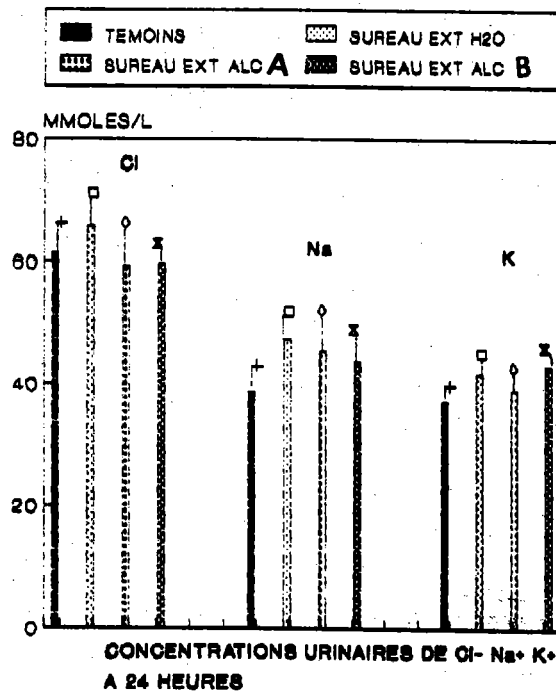
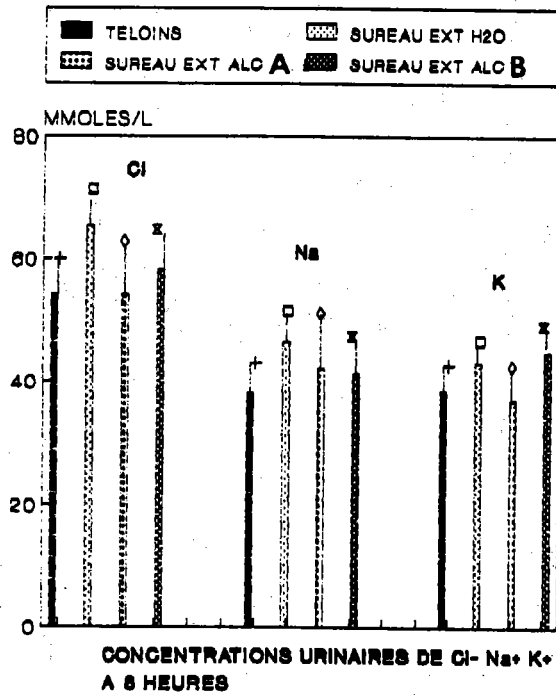


Figure 39 : Concentration urinaire après l'administration du sureau

IV - 4 - 3 DISCUSSION:

A la dose de 50 mg de plante sèche / kg, l'extrait aqueux de fleurs de *Sambucus nigra* L. révèle un effet diurétique chez le rat lors d'une injection intrapéritonéale. Cette activité a déjà été observée par GUILLEREY (1982) après une administration de *Sureau* per os et par CHIEZE (1983) après une injection intraveineuse. En effet, GUILLEREY (1982) avait constaté une augmentation de 241 % après 6 heures d'étude par l'expression du rapport **Volume traité / Volume témoin x 100**. L'augmentation calculée par ce rapport est de 135 % avec l'extrait aqueux à la 6ème heure.

REBUelta (1983) avait observé une action semblable à la dose de 1,29 g / kg avec un protocole différent. Le calcul de l'excrétion urinaire volumétrique (E U V) selon la formule : $E U V = \text{Volume recueilli} / \text{Volume administré} \times 100$ donne des valeurs légèrement inférieures à celles de cet auteur durant les quatre premières heures mais voisines à la cinquième heure (tableau 4). A la 4ème et 5ème heure les E U V sont supérieures à 80 %, correspondant à une activité diurétique moyenne (REBUelta 1983).

L'extrait hydroalcoolique A est faiblement actif sur la diurèse et après centrifugation (extrait B) l'action s'annule. Ce qui laisse supposer que des principes actifs non solubles dans le solvant hydroalcoolique sont présents dans le résidu, il s'agit probablement de principes hydrosolubles précédemment extraits.

TABLEAU 4
COMPARATIF DE E. U. V. *

	TEMPS					
	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	5 heures	
Eau distillée 2 ml / 100 g p. o	31,90 %	47,25 %	56,85 %	67,20 %	75,55 %	} REBUelta 1983
Infusion 1,2 g / kg p. o 2 ml / 100 g	49,95 %	65,12 %	76,85 %	88,12 %	99,00 %	
Témoin NaCl 4,5 % 5 ml / 100 g l. P.	32,60 %	41,40 %	44,80 %	59,00 %	74,20 %	} BEAUX D. Laboratoire
Extrait aqueux 5 ml / 100 g NaCl 4,5 % 50 mg / kg l. P.	37,60 %	48,20 %	62,60 %	82,20 %	99,00 %	

* E. U. V. : Excrétion Urinaire Volumétrique

L'extrait aqueux accélère la vitesse d'élimination de la surcharge ($T\epsilon_{50}$ et $T\epsilon_{100}$ faibles par rapport aux $T\epsilon$ témoins), l'extrait A n'est que légèrement actif sur celle-ci, et l'extrait B est inactif.

Le solvant d'extraction et les opérations successives dans la préparation d'un extrait jouent donc un rôle très important pour la recherche d'activité pharmacologique.

Les débits ioniques des urines cumulées sur 8 et 24 heures varient proportionnellement à l'augmentation du volume après l'administration de l'extrait aqueux. Ce qui explique la constance des concentrations urinaires. L'action de l'extrait de fleurs de *Sureau* est donc différente de celle du furosémide et de l'hydrochlorothiazide, sur la diurèse du rat. RACZ (1977) avait pourtant conclu que l'activité des feuilles de *Sureau* était salidiurétique.

IV - 4 - 4 CONCLUSION :

L'extrait aqueux de fleurs de *Sambucus nigra* L. à la dose de 50 mg de plante sèche / kg augmente le volume urinaire et la vitesse d'élimination de la surcharge sans modifier la composition ionique de l'urine.

L'activité diurétique de l'extrait aqueux de *Sureau* est proche de celle de l'hydrochlorothiazide par son mode d'action mais inférieure par son intensité. Par contre, lorsqu'un autre solvant est utilisé, un mélange hydroalcoolique par exemple, l'activité pharmacologique est considérablement réduite.

- Groupe 5 (n = 14) Témoin Vin blanc 14° (0,42 ml / kg)
- Groupe 6 (n = 13) Œnolé à 12 % (0,42 ml / kg = 100 mg de *Fenouil* / kg) (ref. DSHF₅)
- Groupe 7 (n = 18) Témoin Vin blanc 14° (0,42 ml / kg)
- Groupe 8 (n = 20) Œnolé de *Fenouil* à 24 % (200 mg / kg) (ref. DSHF₆)

IV - 5 - 1 - 2 RÉSULTATS:

IV - 5 - 1 - 2 - 1 **VOLUME URINAIRE**:

L'œnolé à 3 % (25 mg de *Fenouil* / kg) ne possède pas d'activité sur la diurèse du rat (fig. 40).

Pour la dose de 50 mg de *Fenouil* / kg (œnolé à 6 %), l'augmentation des urines éliminées est significative de la 4^{ème} à la 6^{ème} heure après l'injection du traitement (P < 0,05) (fig. 41).

L'œnolé à 12 % (100 mg de *Fenouil* / kg) présente la même activité que le précédent (œnolé à 6 %) de la 4^{ème} à la 6^{ème} heure après son administration (P < 0,05) (fig. 42).

L'œnolé à 24 % provoque une augmentation de la diurèse de la 4^{ème} à la 6^{ème} heure (P < 0,05) (fig. 43).

IV - 5 - 1 - 2 - 2 **TEMPS D'ÉLIMINATION**:

Les temps d'élimination de 50 % de la surcharge hydrique (TE₅₀) en pourcentage par rapport aux groupes témoins respectifs qui ont une valeur de 100 %, sont représentés sur la figure 44.

La vitesse d'élimination de 50 % de la surcharge hydrique est voisine pour les groupes (82 à 91 %) à l'exception d'une faible accélération pour le lot recevant l'œnolé de *Fenouil* à 6 % 50 mg / kg (75 % du TE₅₀ témoin).

Les temps d'élimination de la totalité de la surcharge (TE₁₀₀) sont diminués pour la majorité des lots traités (61 % et 64 %) (fig. 44). La vitesse d'élimination est maximale pour le groupe d'animaux ayant reçu l'œnolé à 6 % 50 mg de *Fenouil* / kg (53 % du TE₁₀₀ témoin).

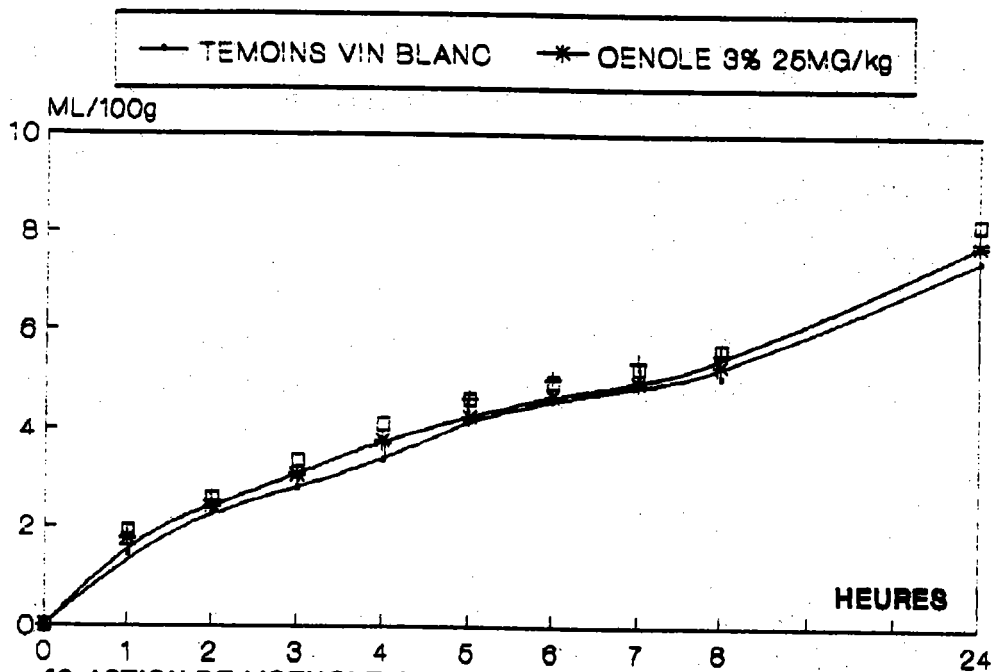


Figure 40 : ACTION DE L'OENOLE 3% DE FENOUIL SUR LA DIURESE DU RAT

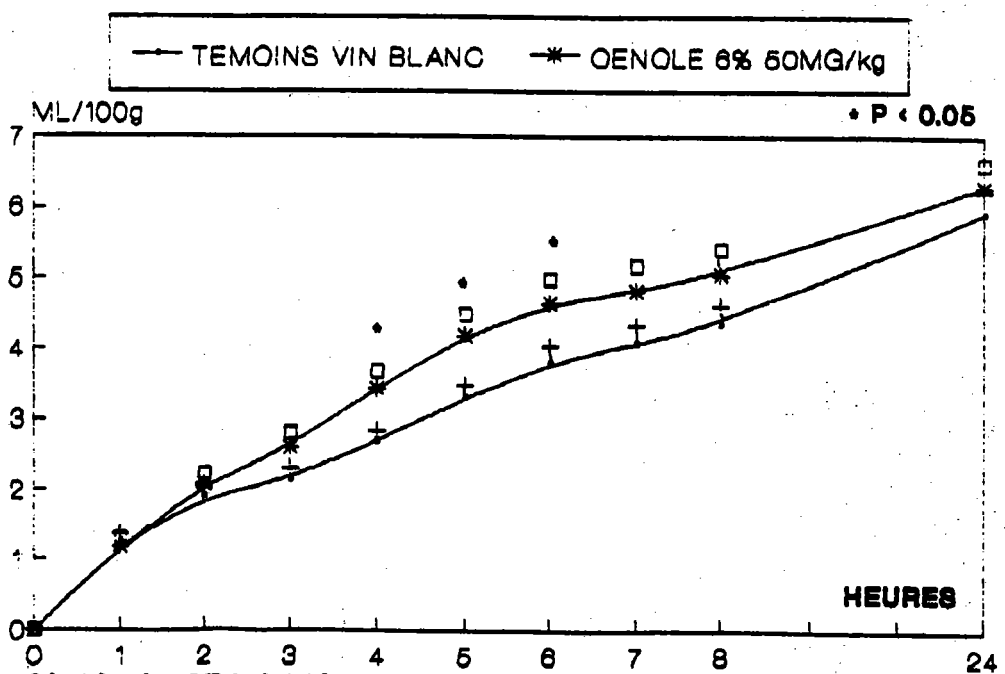


Figure 41 : ACTION DE L'OENOLE 6% DE FENOUIL SUR LA DIURESE DU RAT

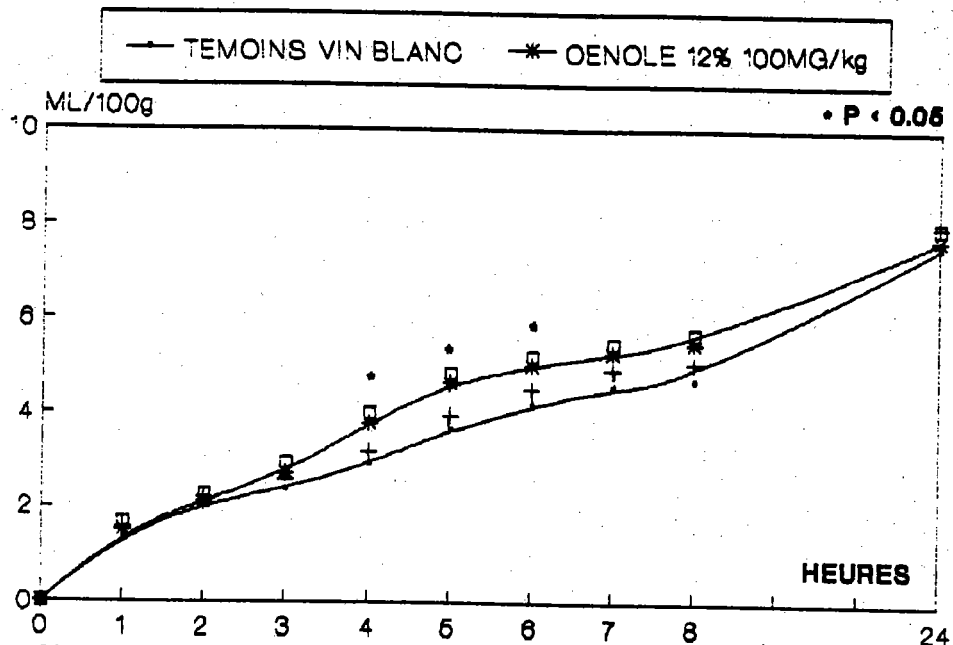


Figure 42: ACTION DE L'OENOLE 12% DE FENOUIL SUR LA DIURESE DU RAT

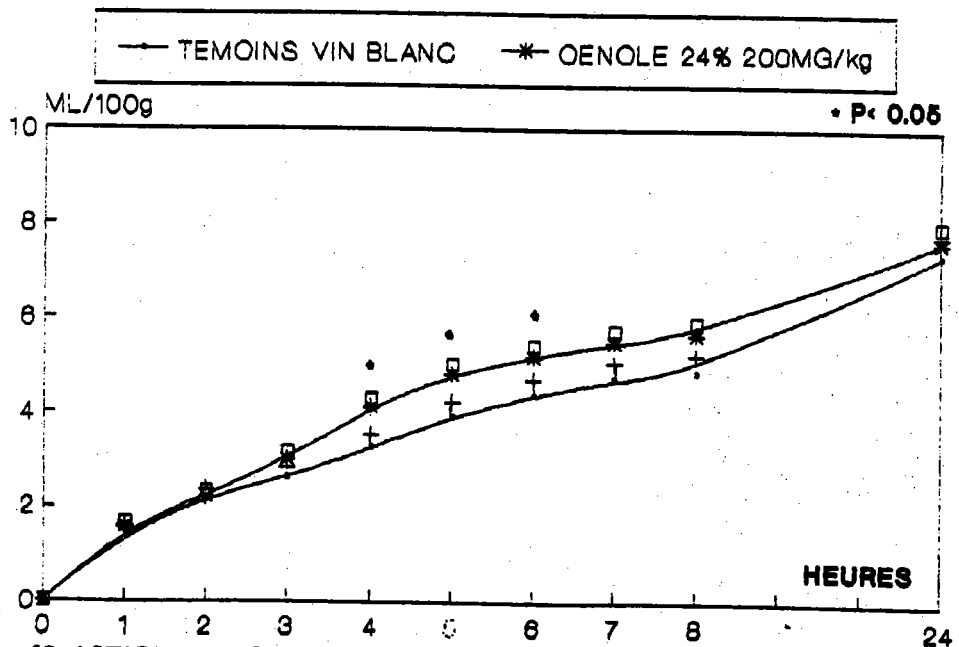


Figure 43: ACTION DE L'OENOLE 24% DE FENOUIL SUR LA DIURESE DU RAT

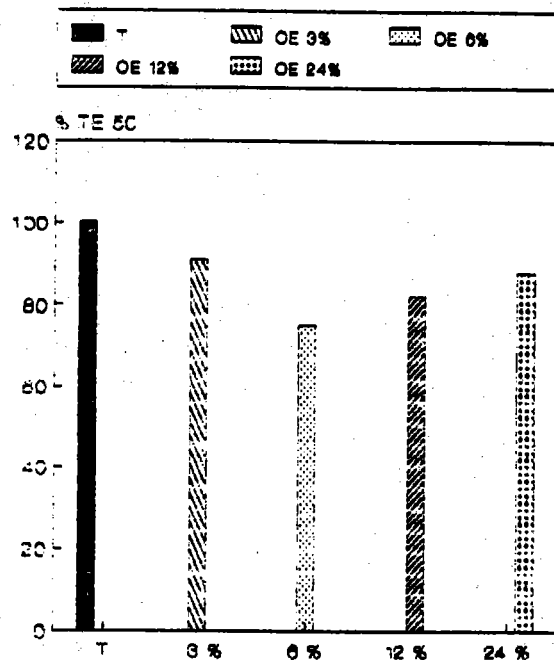


Figure 44 TEMPS D'ELIMINATION DE 50% DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

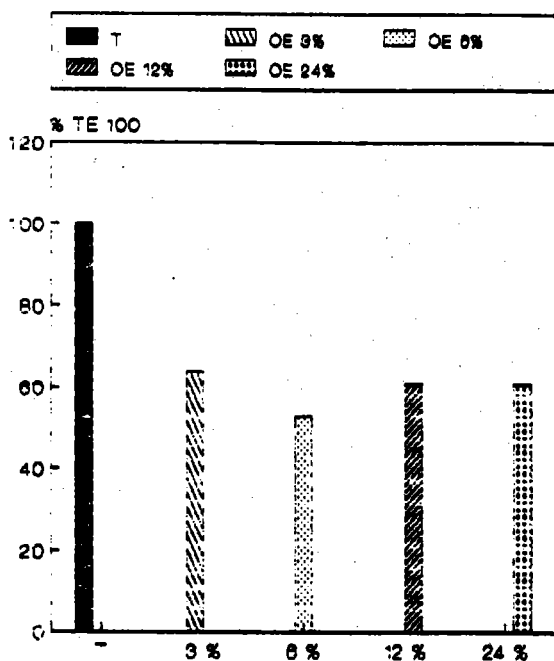


Figure 44 TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

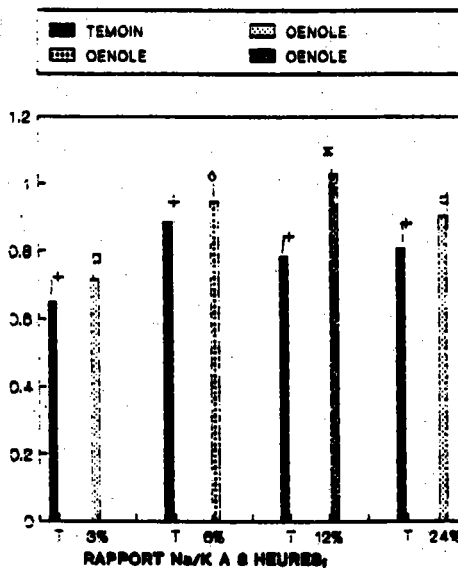
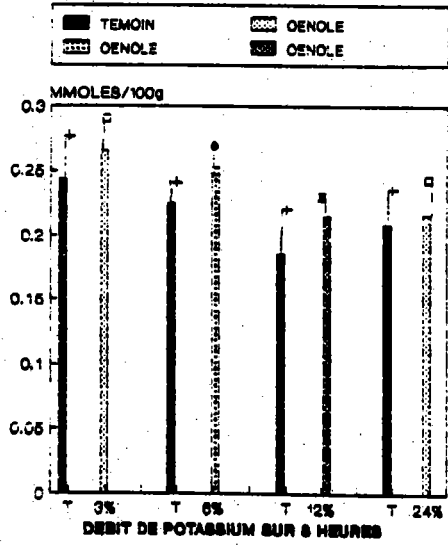
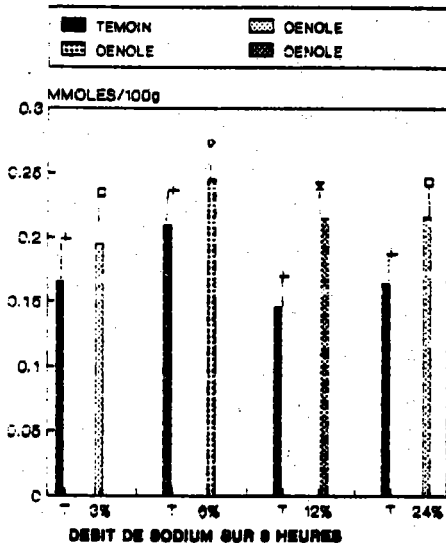
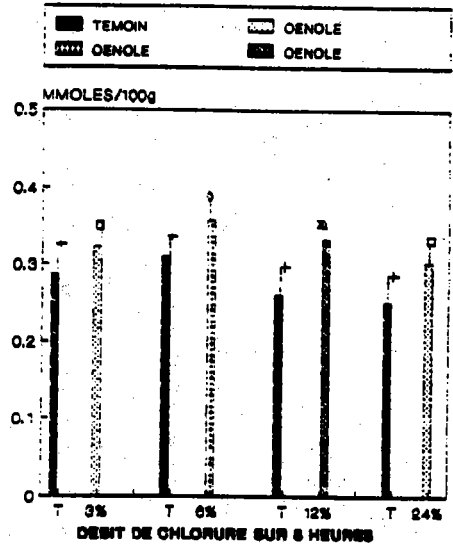
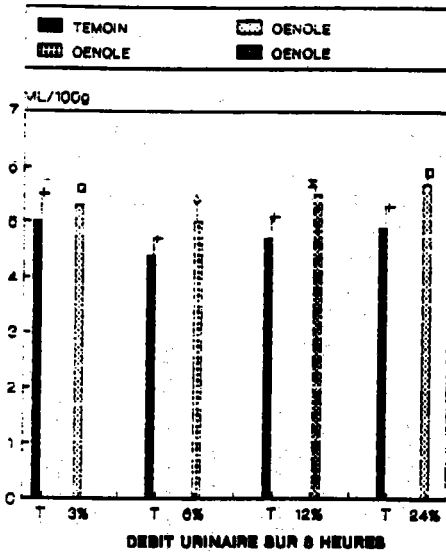


Figure 45 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration

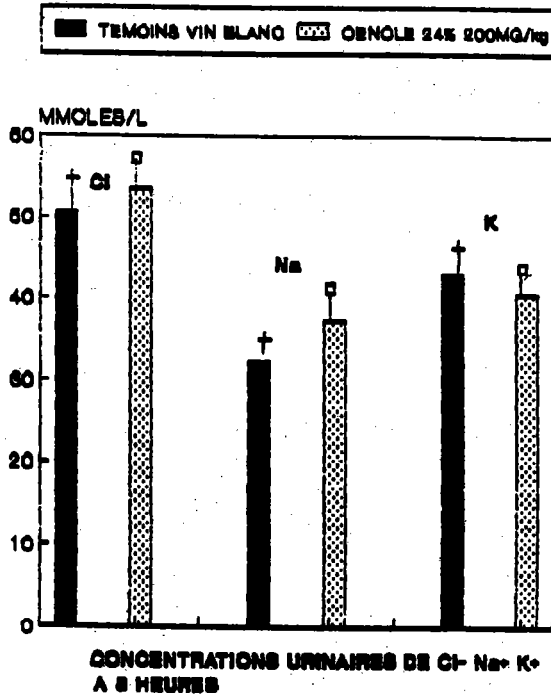
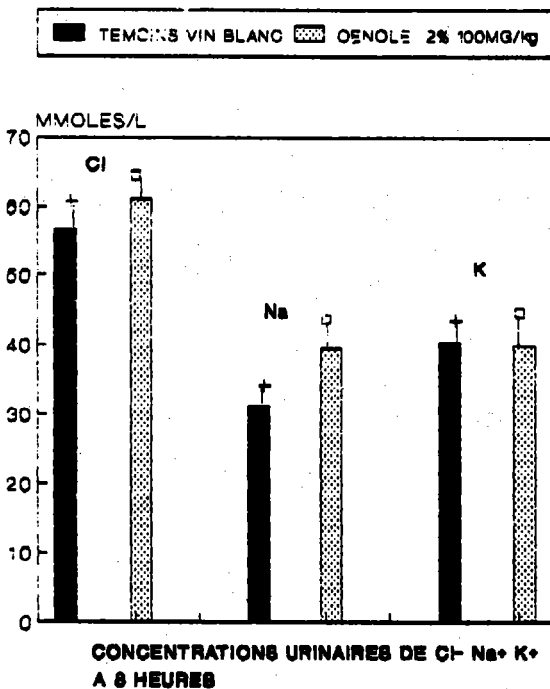
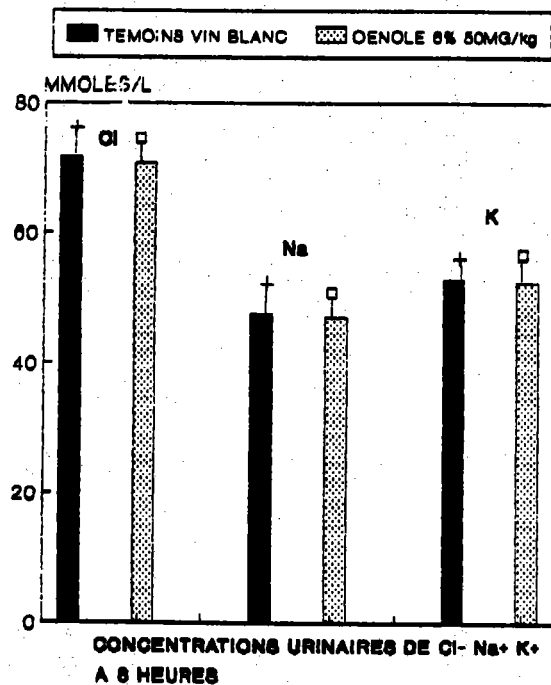
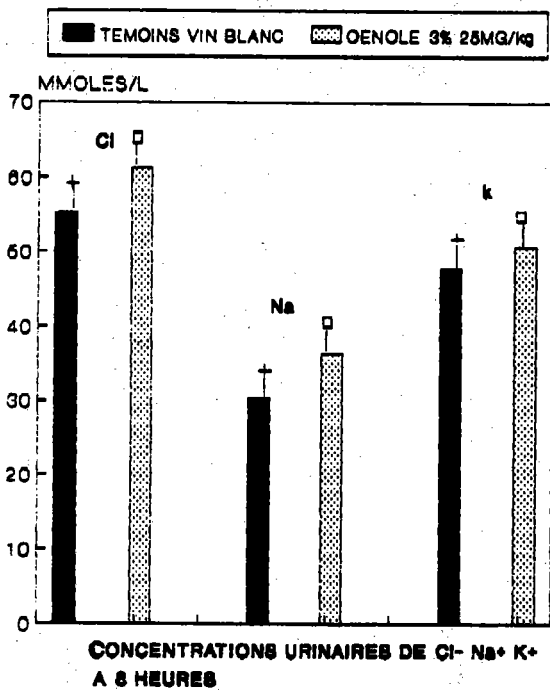


Figure 46 : Concentration urinaire 8 h. après l'administration du fenouil

IV - 5 - 1 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 5 - 1 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Aucune variation des débits urinaires (volume, chlorure, sodium et potassium) n'a été observée chez les quatre lots traités par rapport à leur lot témoin respectif. Seul le rapport Na^+ / K^+ augmente chez le groupe traité avec l'œnéolé 12 % (100 mg / kg) ($P < 0,05$). Il est de 1,027 pour le lot traité et 0,783 pour le groupe témoin (fig. 45).

Les concentrations ioniques des urines recueillies après 8 heures d'étude ne varient pas chez les lots traités avec les œnéolés aux concentrations croissantes des valeurs chez leurs témoins traités avec le vin blanc 14° respectif (fig. 46).

Les valeurs de pH urinaire sont voisines de 8,5 - 9 pour tous les animaux.

IV - 5 - 1 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Aucune variation n'est observée 24 heures après l'injection des produits, pour les valeurs des débits ou des concentrations urinaires d'électrolytes (Cl^- , Na^+ , K^+) ou des rapports Na^+ / K^+ (fig. 47 et 48).

<h4>IV - 5 - 2 ETUDE DE L'INFLUENCE DU SOLVANT D'EXTRACTION SUR L'ACTIVITÉ DU FENOUIL</h4>

IV - 5 - 2 - 1 PROTOCOLE :

La racine de *Fenouil* est préparée suivant quatre procédés différents :

Un œnéolé à 24 % a été préparé dans du vin blanc 14° par les Laboratoire Natura Medica.

Un extrait aqueux a été réalisé selon le protocole classique, soit 30 g de poudre de racine dans 300 ml d'eau distillée (réf. DSHF 1).

Un extrait hydroalcoolique à titre faible a été obtenu par une macération de 30 g de poudre de racine dans 300 ml d'éthanol à 14 °, conduite pendant 24 heures à 45 ° C (réf. DSHF 2).

Un extrait alcoolique à titre fort a été préparé selon le procédé traditionnel (réf. DSHF 7).

Trois expérimentations ont été réalisées :

- Groupe 8 (n = 12) Témoin NaCl 4,5 %
- Groupe 9 (n = 10) Extrait aqueux de *Fenouil* (200 mg / kg)
- Groupe 10 (n = 10) Extrait hydroalcoolique à 14 ° de fenouil (200 mg / kg)
- Groupe 11 (n = 10) Témoin NaCl 4,5 %
- Groupe 12 (n = 10) Extrait alcoolique 96 ° de *Fenouil* (200 mg / kg)
- Groupe 6 (n = 18) Témoin Vin blanc 14 ° (0,42 ml / kg)
- Groupe 7 (n = 20) Cœnéolé de *Fenouil* à 24 % (200 mg / kg)

Pour ces trois expérimentations, les différents extraits de racine de *Fenouil* ont été testés à la dose unique de 200 mg de plante sèche / kg.

IV - 5 - 2 - 2 RÉSULTATS :

IV - 5 - 2 - 2 - 1 **VOLUME URINAIRE** :

L'extrait aqueux de *Fenouil* à 200 mg / kg ne modifie pas la diurèse du rat, alors que l'extrait hydroalcoolique à 14 ° augmente significativement les volumes urinaires recueillis de la 4^{ème} à la 8^{ème} heure (P < 0,001) (fig. 49).

L'extrait alcoolique à 96 ° ne présente pas d'activité sur la diurèse du rat (fig. 50).

L'œnéolé à 24 % augmente la diurèse de la 4^{ème} à la 6^{ème} heure (P < 0,001) (fig. 43).

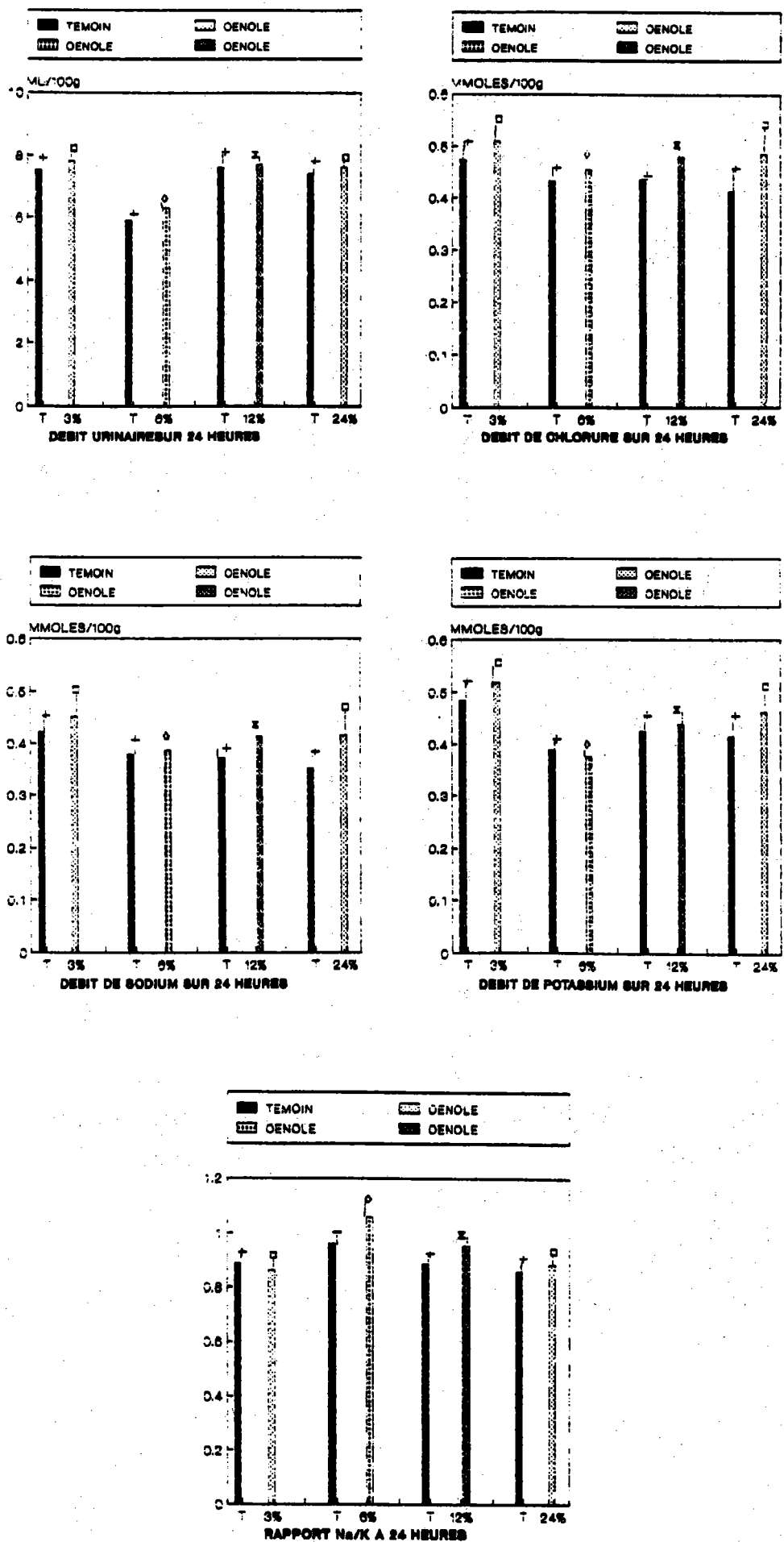


Figure 47 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration du fenofibrate

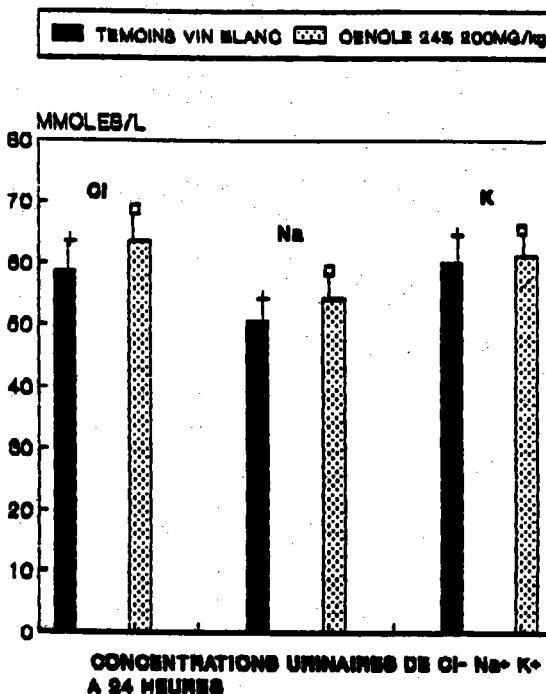
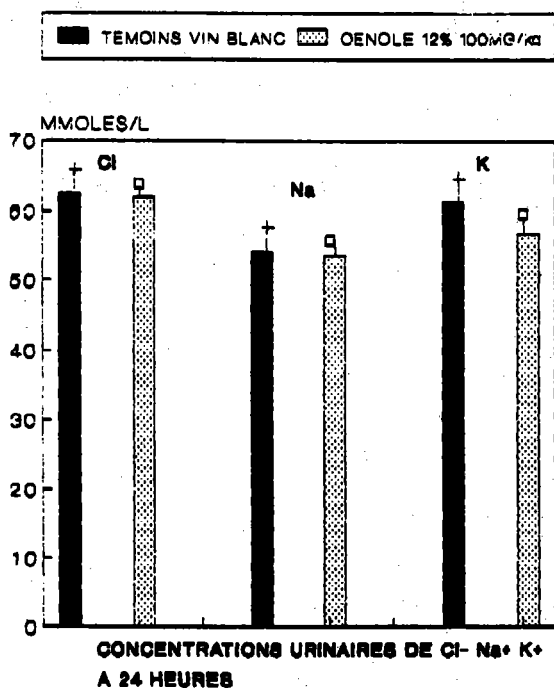
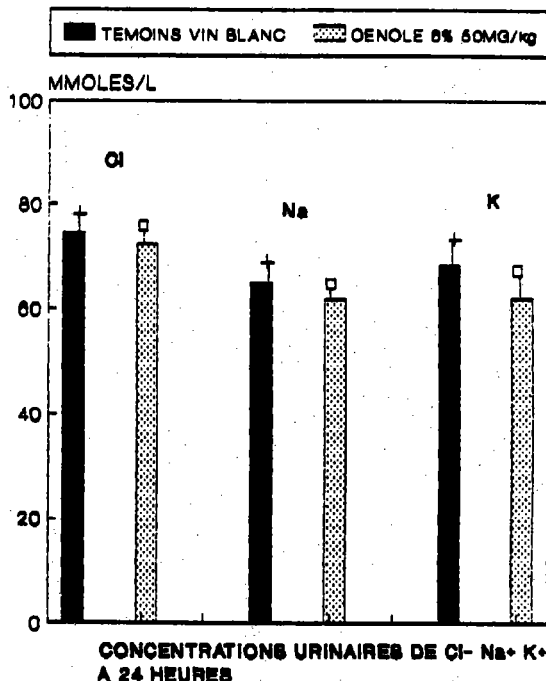
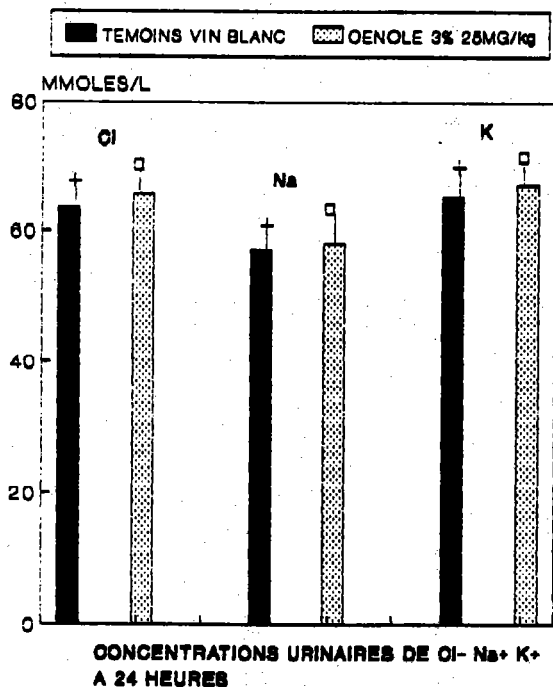


Figure 48 : Concentration urinaire 24 h. après l'administration du fenouil

IV - 5 - 2 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Le temps d'élimination de 50 % de la surcharge hydrique est proche de celui des groupes témoins pour les 4 lots traités (85 % à 112 % des $T\epsilon_{50}$).

Le temps d'élimination de la totalité de la surcharge diminue légèrement pour le lot traité avec l'œnéolé (61 % du $T\epsilon_{100}$ témoin) et le lot recevant l'extrait hydroalcoolique à 14 % (69 % du $T\epsilon_{100}$ témoin). Il est très peu modifié après l'injection des deux autres extraits de *Fenouil* (79 % du $T\epsilon$ témoin pour le lot traité avec l'extrait alcoolique à 96 % et 90 % du $T\epsilon$ témoin pour le groupe traité avec l'extrait aqueux) (fig. 51).

IV - 5 - 2 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 5 - 2 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Parmi ces trois expérimentations, la chlorurée et la natriurée sont augmentées dans le lot traité avec l'extrait hydroalcoolique à 14° ($P < 0,05$ et $P < 0,01$ respectivement).

Le rapport Na^+ / K^+ est augmenté chez le groupe traité avec l'extrait hydroalcoolique à 14° ($P < 0,05$) (0,901 pour le lot traité et 0,799 pour le lot témoin) (fig. 45 et 52).

Le ph reste identique chez tous les animaux (8,5 - 9).

Les concentrations urinaires après 8 heures ne sont pas modifiées avec les trois traitements à l'exception d'une augmentation du taux de sodium après l'injection de l'extrait hydroalcoolique à 14° de *Fenouil* ($P < 0,05$) (50,6 mmoles / l pour le lot traité et 36,8 mmoles / l pour le témoin) (fig. 46 et 53).

IV - 5 - 2 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les débits urinaires et les concentrations après 24 heures d'étude ne sont pas modifiés chez les lots traités par rapport à leur témoin respectif (fig. 47 - 48 et 54 - 55).

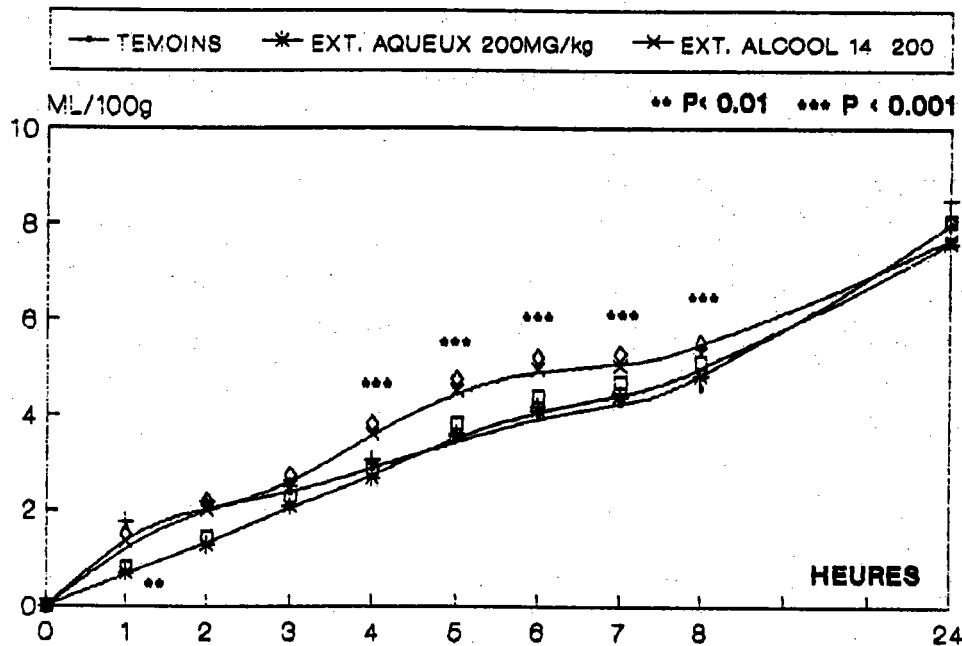


Figure 49 : ACTION DE DEUX EXTRAITS DE FENOUIL SUR LA DIURESE DU RAT

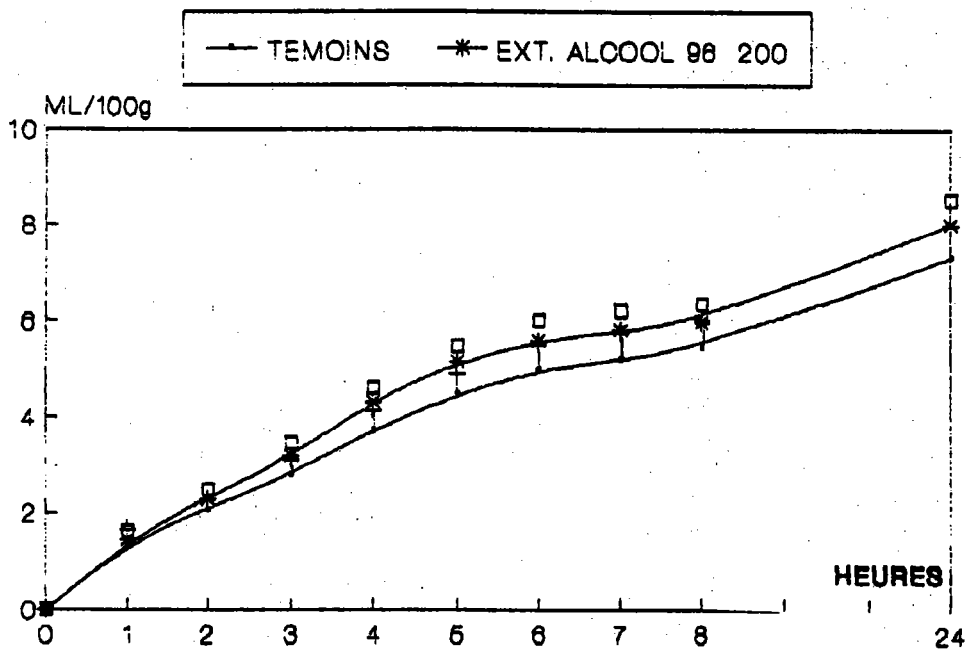


Figure 50 : ACTION DE L'EXTRAIT ALCOOL 98 SUR LA DIURESE DU RAT

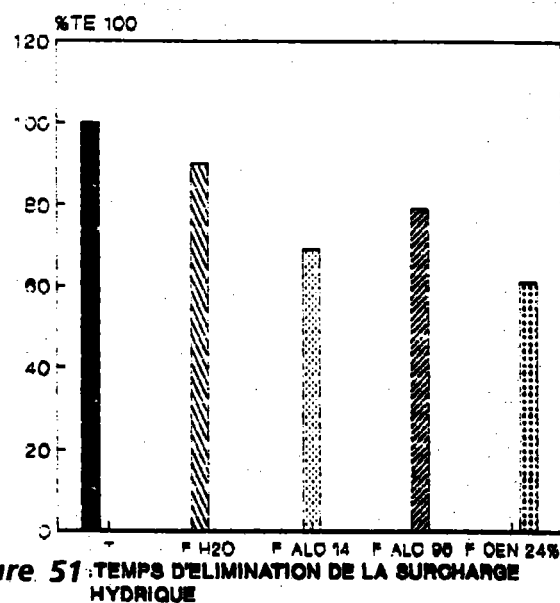
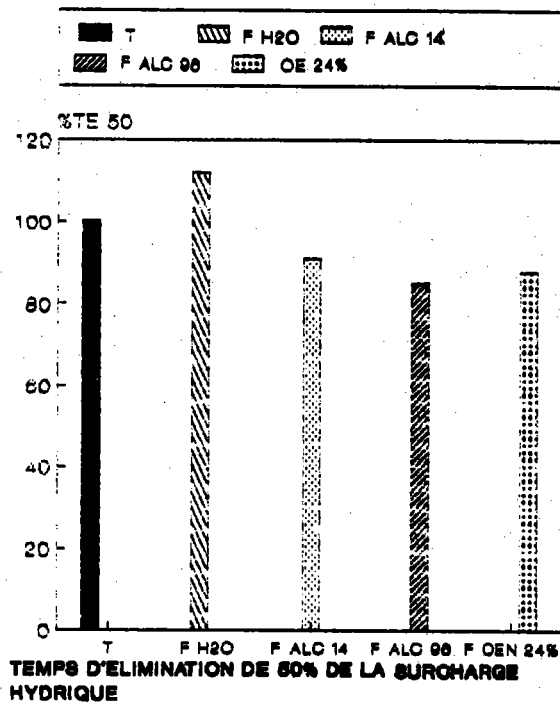


Figure 51: TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

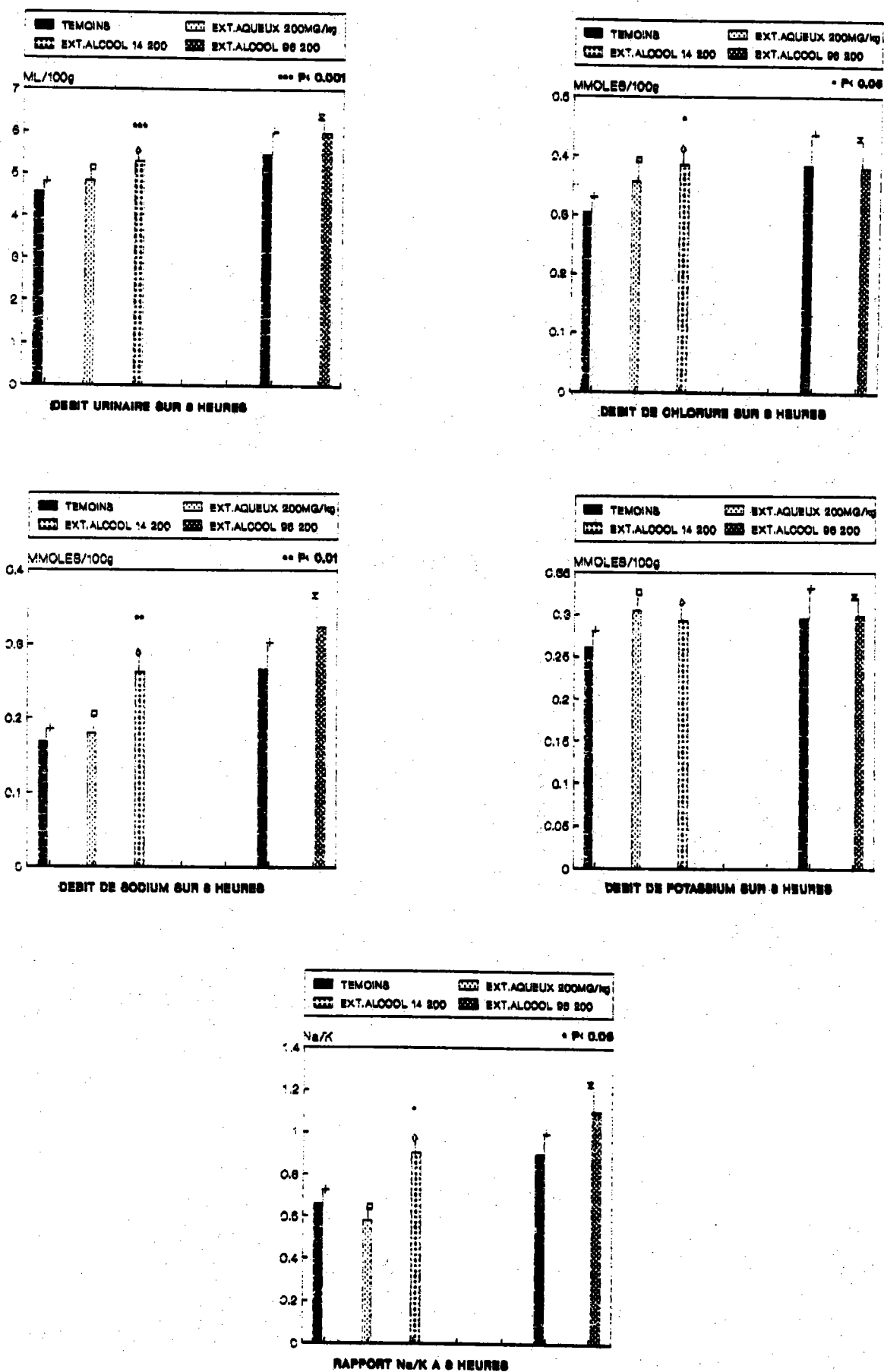


Figure 52 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration du fenouil

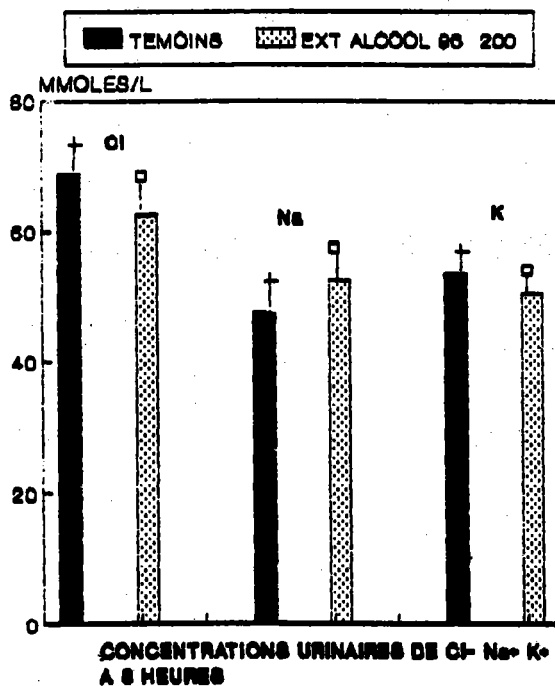
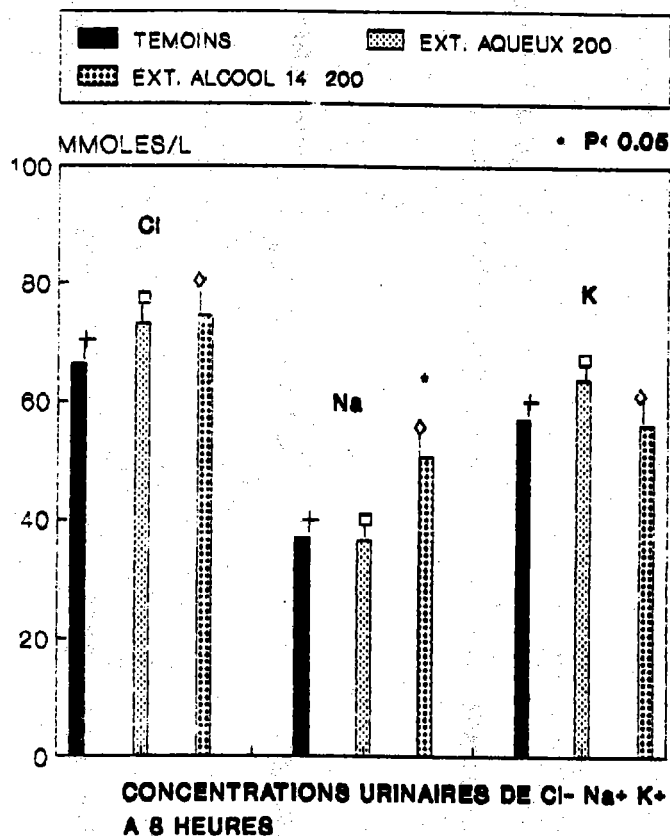


Figure 53 : Concentration urinaire 8 h. après l'administration du fenouil

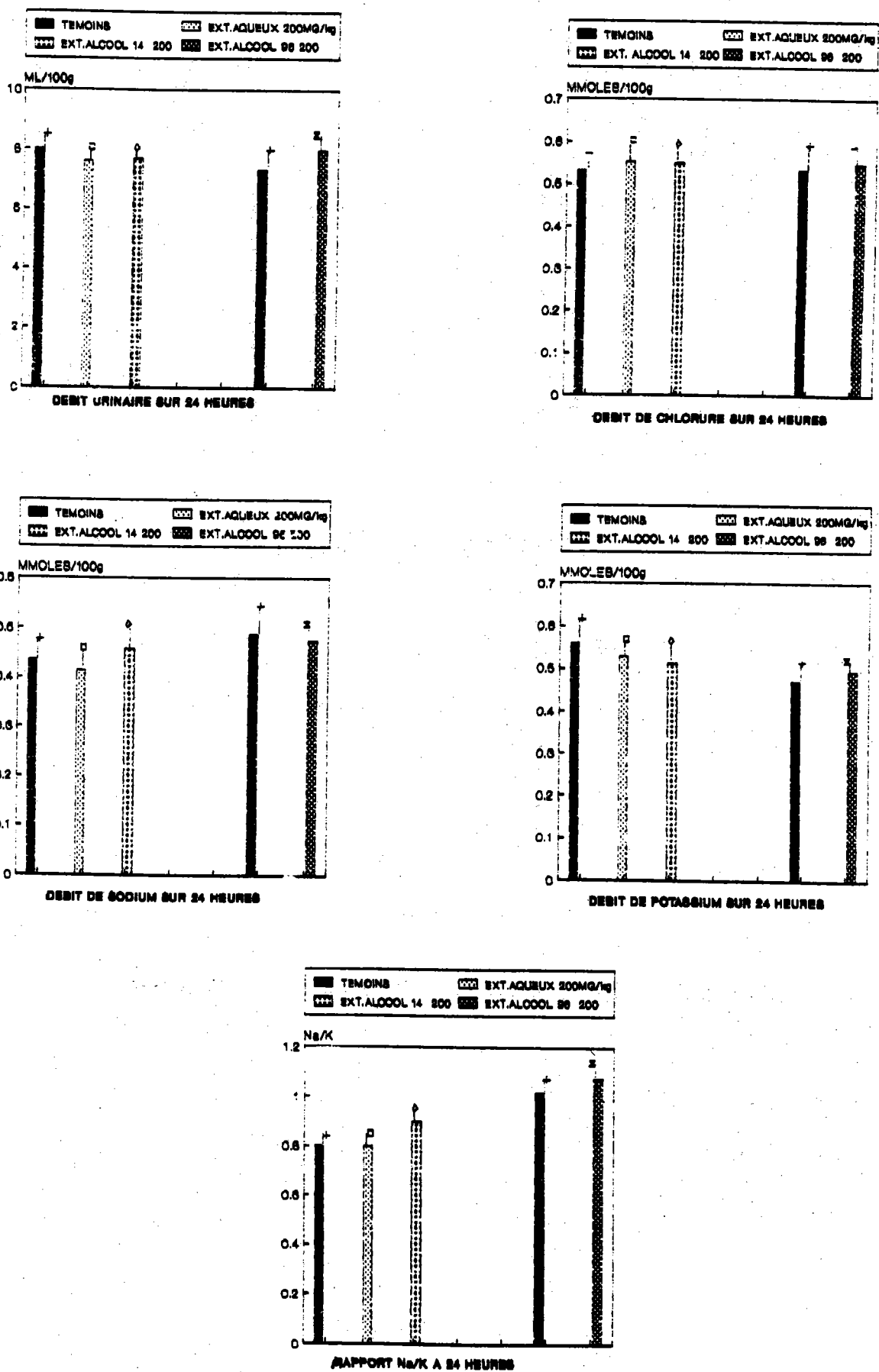


Figure 54 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration du fenouil

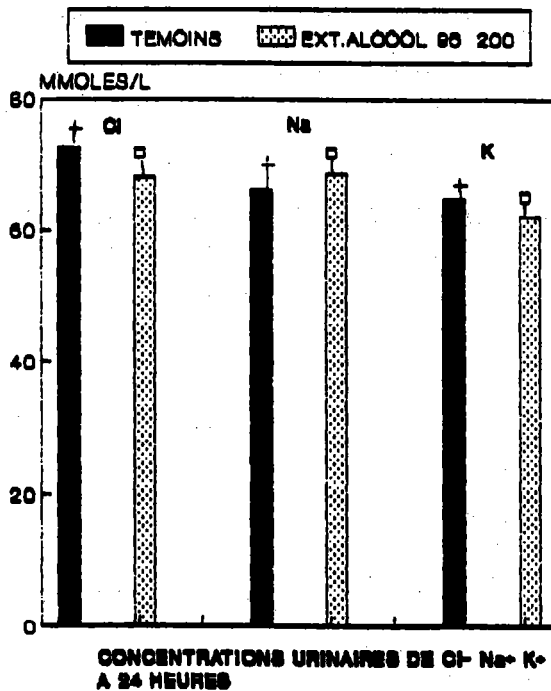
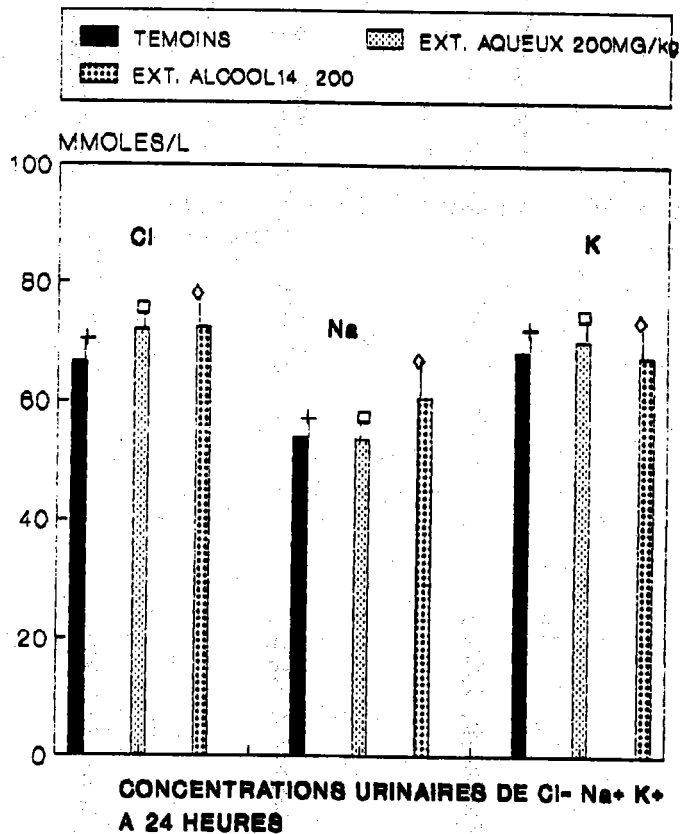


Figure 55 :Concentration urinaire 24 h. après l'administration du fenouil

IV - 5 - 3 INFLUENCE DU SOLVANT SUR LA DIURÈSE

L'œnéolé de *Fenouil* est administré avec son solvant d'extraction : vin blanc à 14°. Il semble donc indispensable de tester ce solvant afin d'observer l'activité intrinsèque de ce produit. L'éthanol à 14° a été expérimenté sur l'animal pour comparer l'action du vin et celle de l'éthanol de même titre alcoolique. Le volume correspondant à celui administré au rat lors de l'injection des œnéolés a été choisi pour l'étude du vin blanc et de l'éthanol à 14° (soit 0,42 ml / kg renfermant 0,116 ml d'éthanol pur) et une dose de 10 fois supérieure a été également testée chez le rat (soit 4,20 ml / kg ou 1,16 ml d'éthanol pur).

IV - 5 - 3 - 1 PROTOCOLE :

Le vin blanc à 14° provient des «Laboratoires Natura-Medica» (Domazan - France).

Cinq groupes de rats ont été réalisés :

- Groupe 1 (n = 22) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 16) Vin blanc 14° 0,42 ml / kg
- Groupe 3 (n = 16) Témoin Vin blanc 14° 4,20 ml / kg)
- Groupe 4 (n = 12) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 5 (n = 10) Ethanol 14° 0,42 ml / kg

IV - 5 - 3 - 2 RÉSULTATS :

IV - 5 - 3 - 2 - 1 VOLUME URINAIRE :

Le vin blanc à 14° administré à la dose de 0,42ml / kg ne modifie pas la diurèse du rat alors qu'à la dose de 4,20 ml / kg il montre un effet hypodiurétique durant toute la durée de l'étude (fig. 56).

0,42 ml / kg d'éthanol augmente l'élimination de l'urine durant 8 heures (fig. 57).

IV - 5 - 3 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

Le vin blanc à 14 ° ne modifie pas le temps d'élimination de la moitié de la surcharge hydrique imposée lorsqu'il est injecté à faible dose (0,42 ml / kg) mais peut l'augmenter à forte dose (4,20 ml / kg). L'éthanol à 14 ° accélère la vitesse d'élimination de la demi-surcharge. Les résultats sont voisins pour l'élimination de la totalité de la surcharge (fig. 58).

IV - 5 - 3 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

Les dosages ont été réalisés sur les urines de 17 rats pour le Groupe 1 et de 11 animaux pour le Groupe 3.

IV - 5 - 3 - 2 - 3 - 1 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures :

Les débits, les concentrations de chlorure, sodium et potassium et le rapport Na^+ / K^+ ne sont pas modifiés après l'administration de 0,42 ml de vin blanc à 14 ° ou d'éthanol à 14 °. La dose de 4,20 ml / kg de vin blanc à 14 ° diminue les débits et les concentrations de chlorure et sodium et le rapport Na^+ / K^+ dans les urines recueillies après huit heures d'études (fig. 59 - 60 et 61).

Le p H est voisin pour tous les animaux ($8,5 \pm 0,6$ (0,1) avec une petite baisse pour le lot traité avec 4,20 ml / kg de vin (pH = 7,9) ($P < 0,05$) $7,5 \pm 0,7$ (0,2).

V - 5 - 3 - 2 - 3 - 2 Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les résultats après 24 heures d'étude sont semblables à ceux observés après 8 heures. Aucune modification n'a été mise en évidence après l'injection de vin blanc ou d'alcool à 14 °, et les diminutions des débits et concentrations des chlorures et du sodium, ainsi que du rapport Na^+ / K^+ persistent (fig. 62 - 63 et 64) après l'injection du vin blanc 14° à la dose de 4,20 ml / kg.

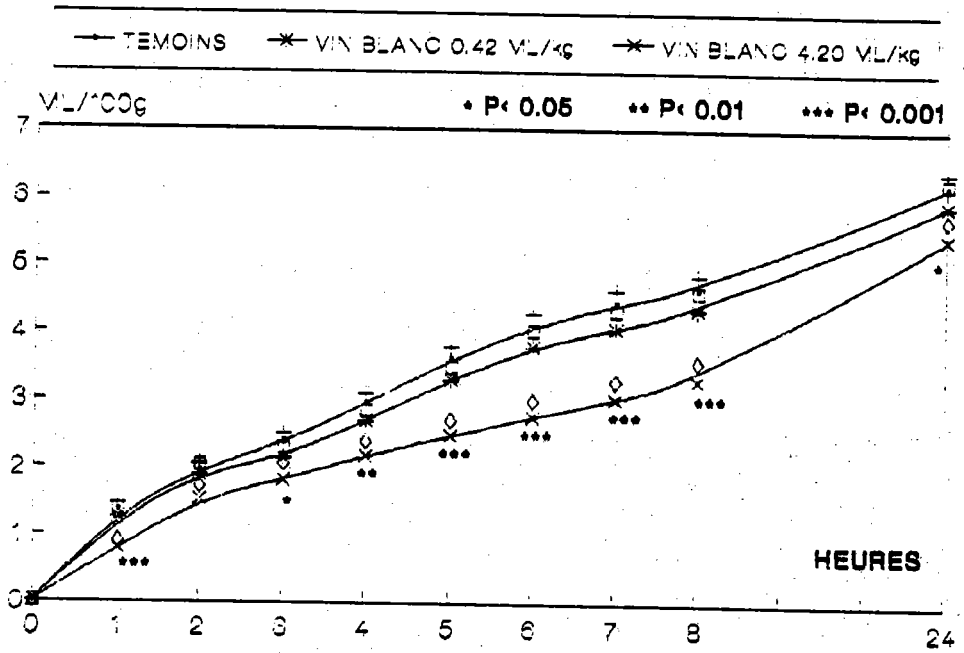


Figure 56 : ACTION DU VIN BLANC SUR LA DIURESE DU RAT

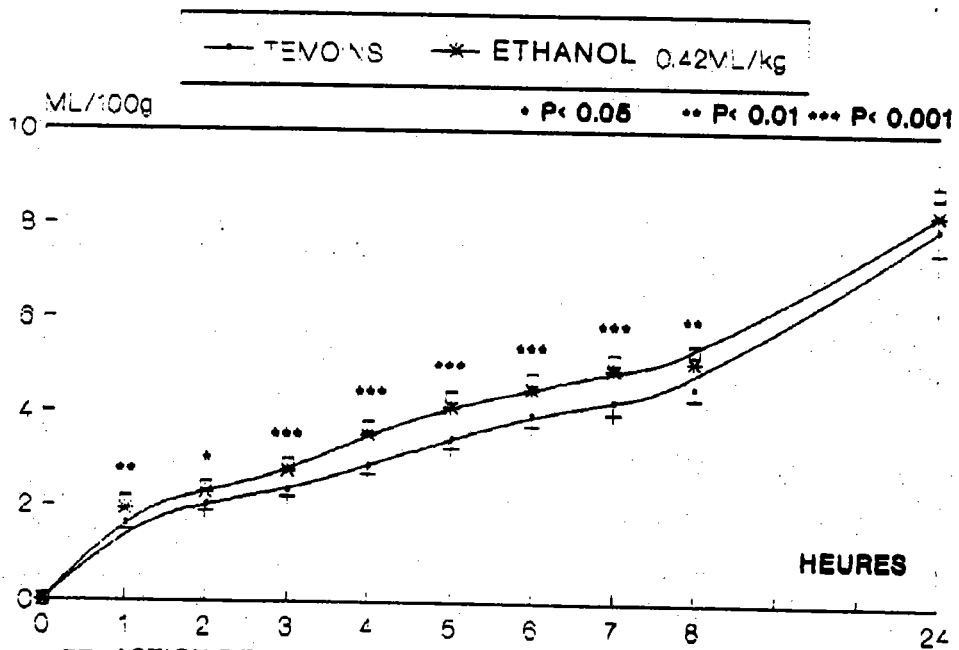


Figure 57 : ACTION DE L'ETHANOL SUR LA DIURESE DU RAT

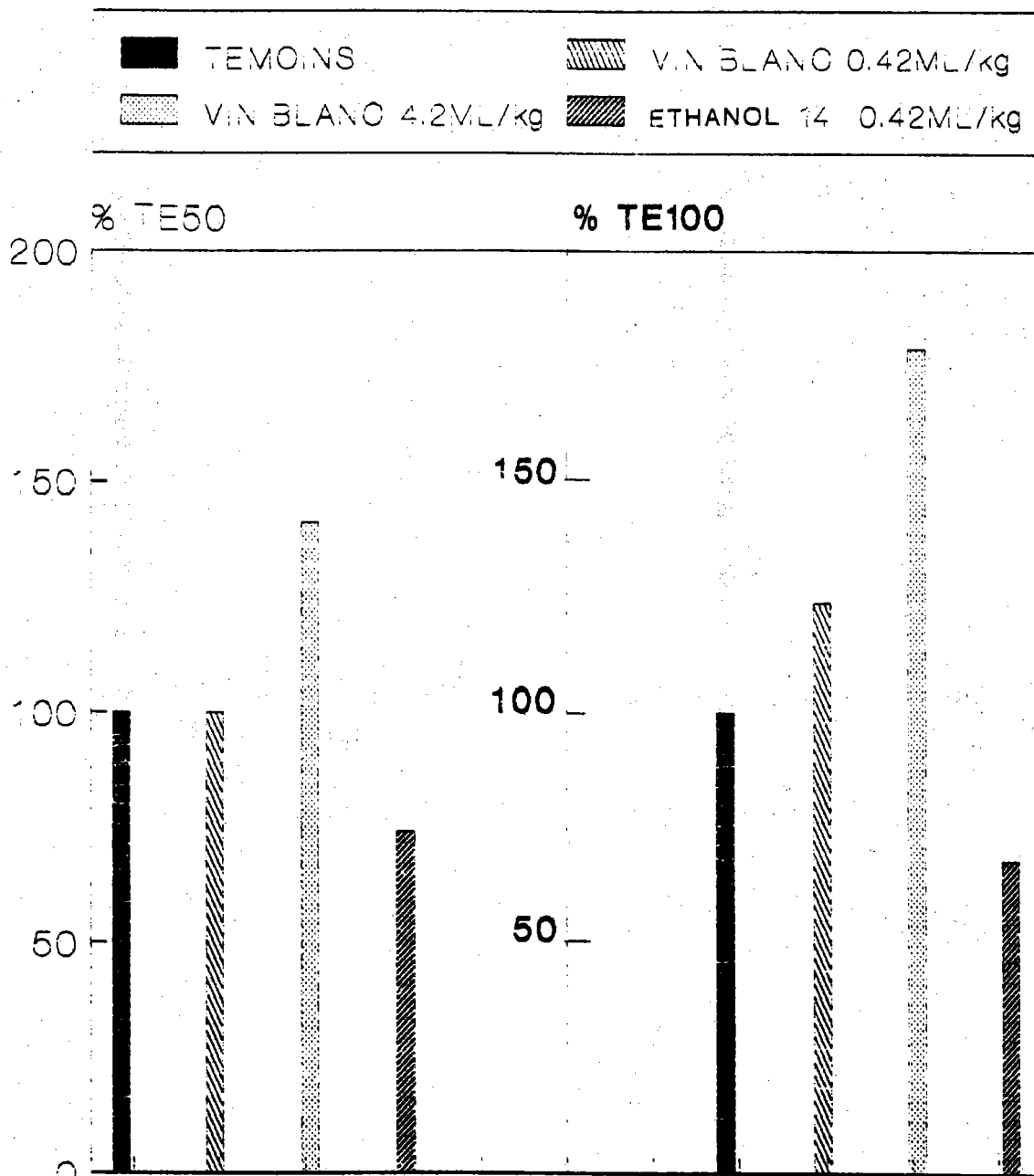


Figure 58: TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

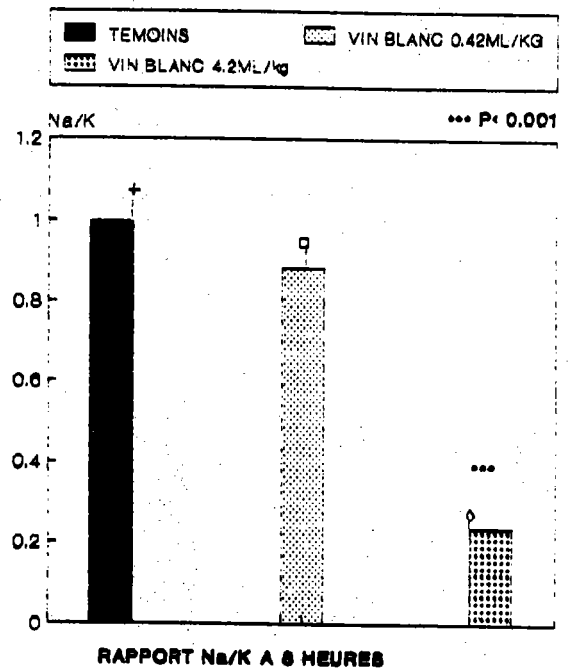
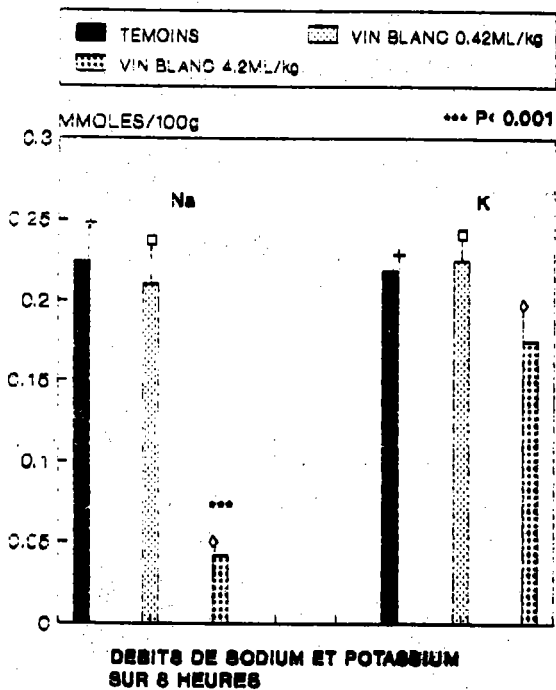
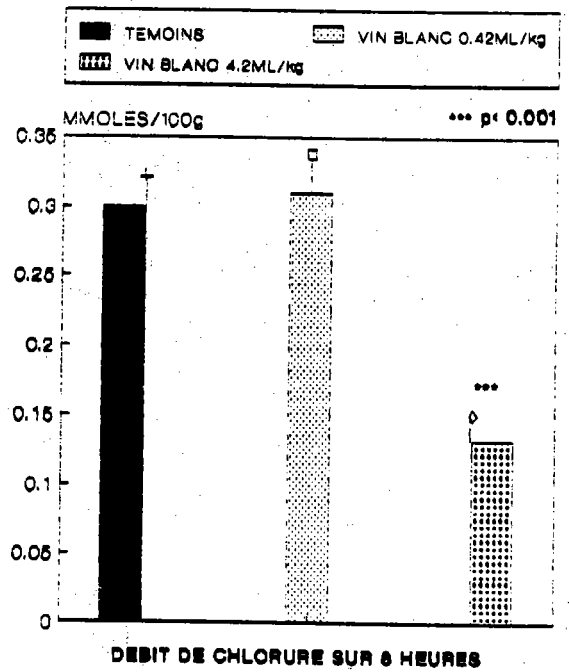
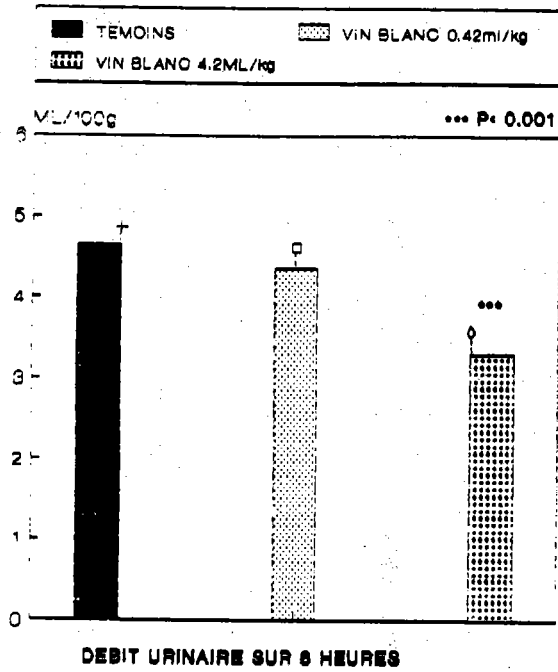


Figure 59 :Excrétion urinaire 8 h. après l' administration du vin blanc

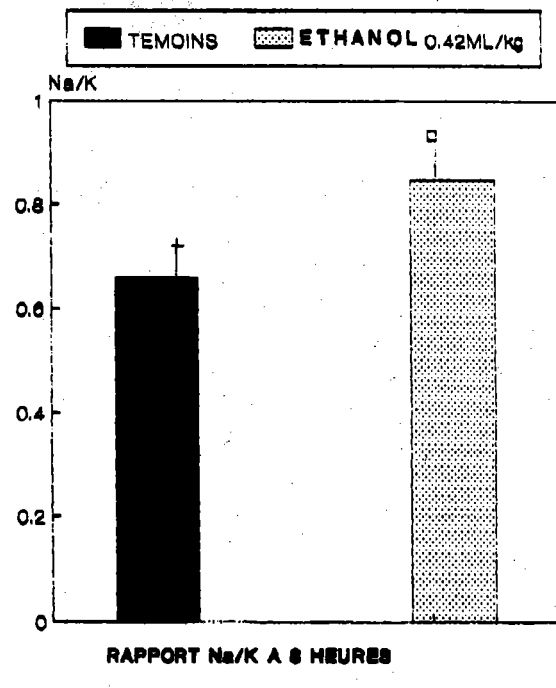
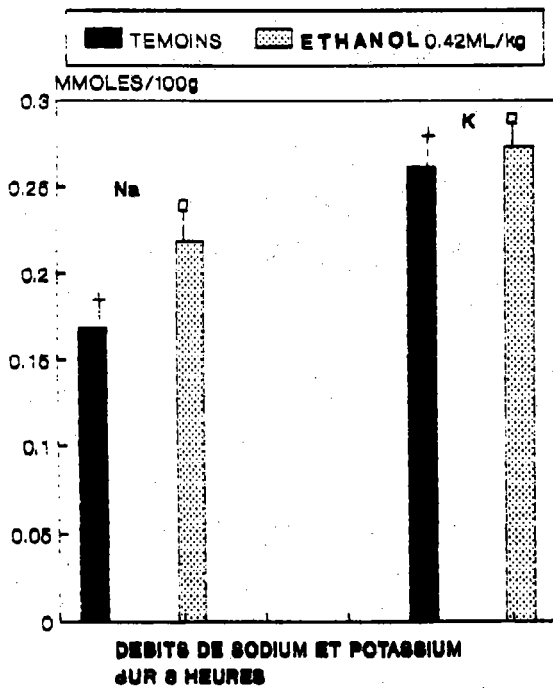
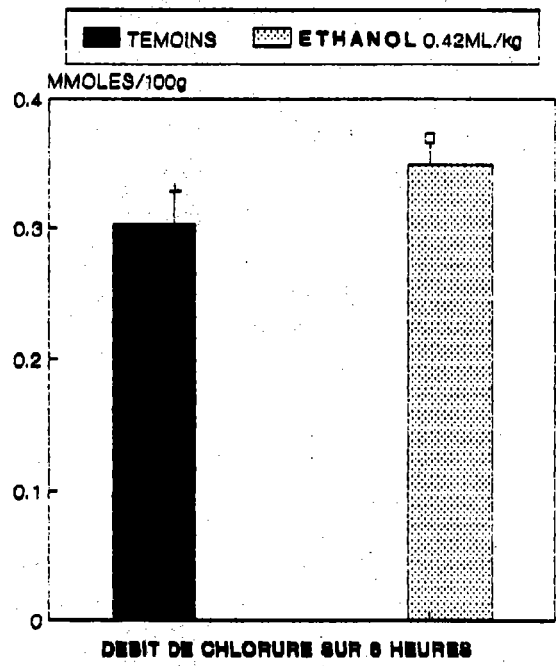
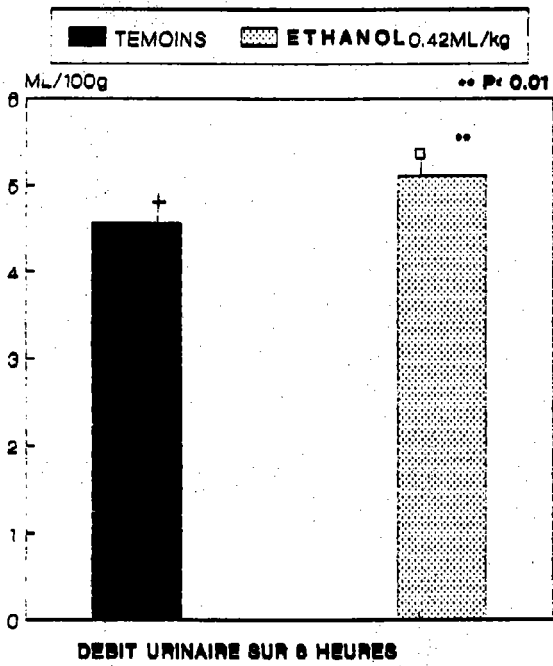


Figure 60 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de l'éthanol 14

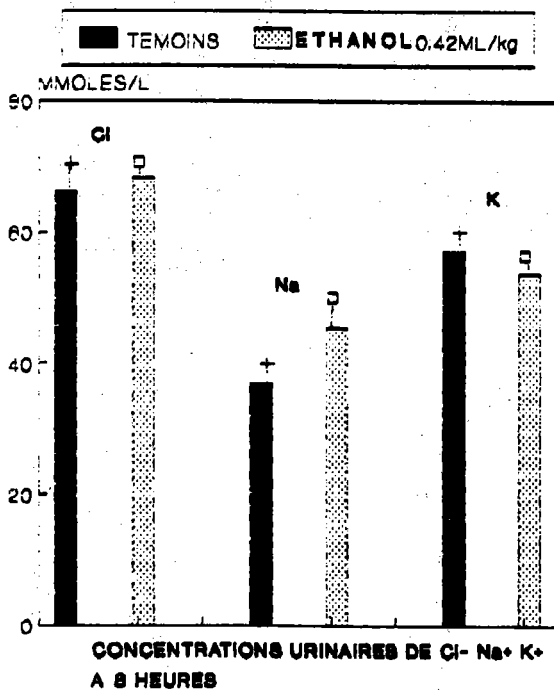
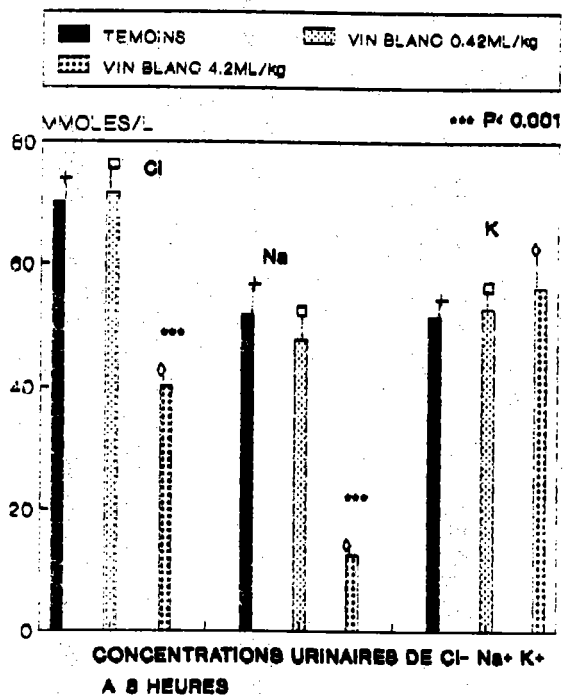


Figure 61 : Concentration urinaire 8 h après l'administration de vin blanc et d'éthanol

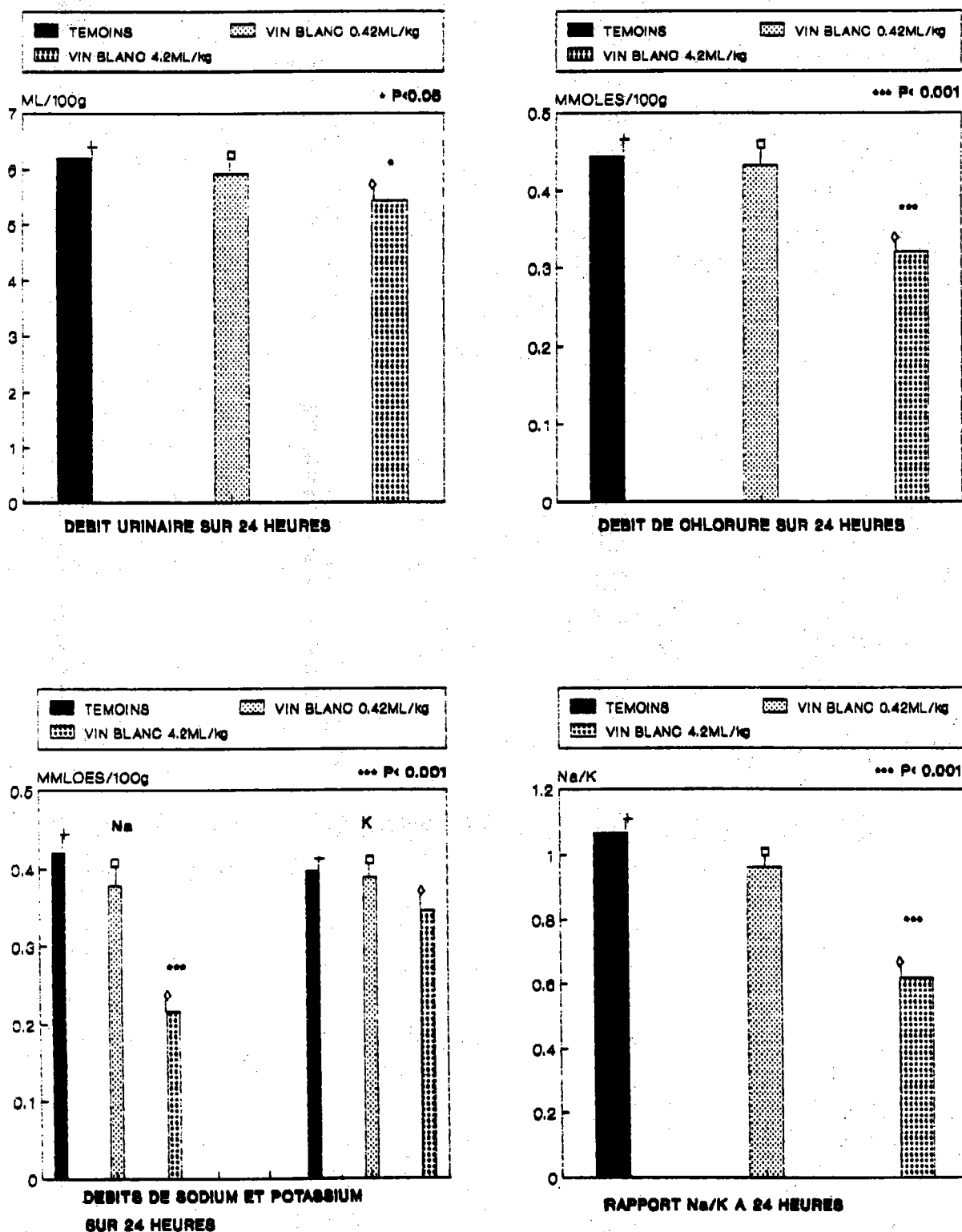


Figure 62 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration du vin blanc

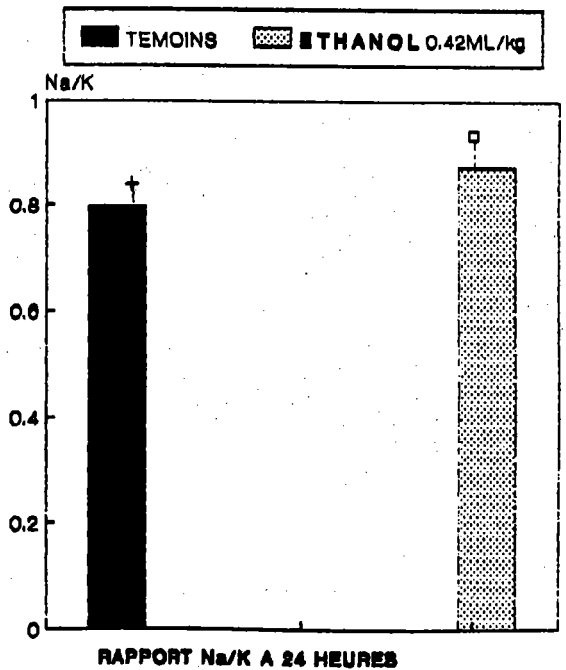
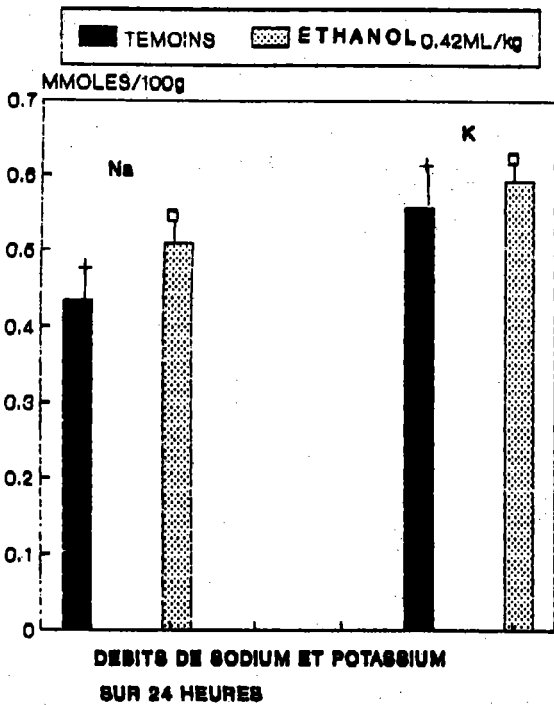
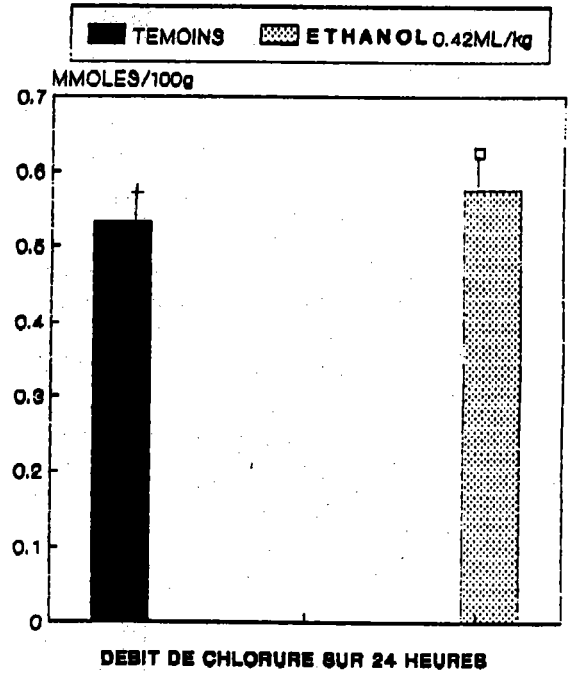
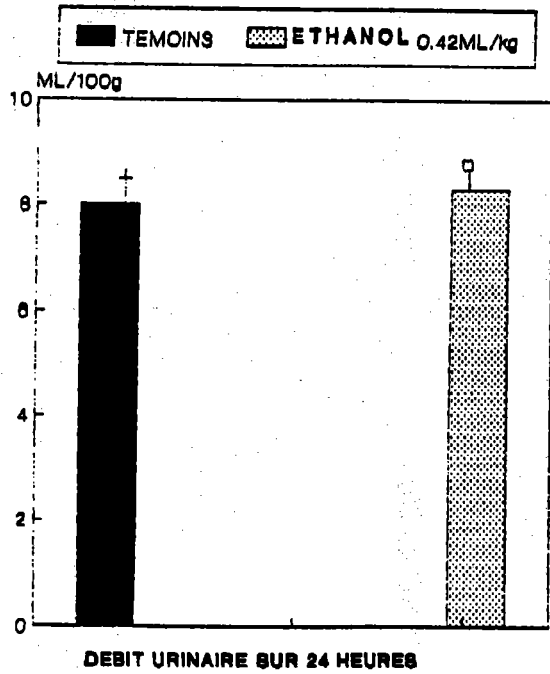


Figure 63 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de l'éthanol 14

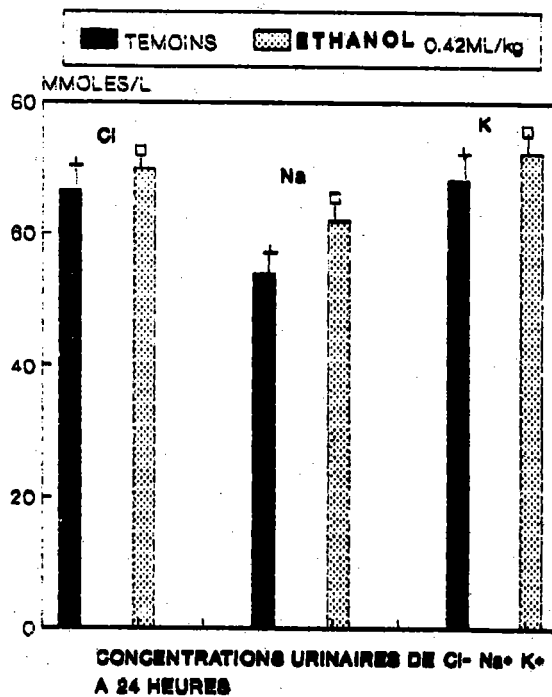
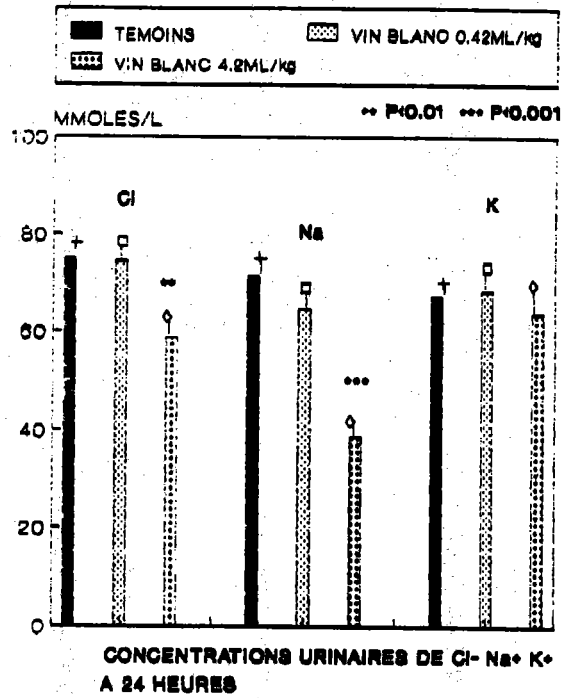


Figure 64: Concentration urinaire 24 h après l'administration de vin blanc et d'éthanol

IV - 5 - 4 DISCUSSION:

Administré sous un même volume (0,42 ml / kg), les œnolés de concentrations croissantes (6 %, 12 % et 24 %) entraînent une augmentation significative de l'urine émise de la 4^{ème} à la 6^{ème} heure semblable quelque soit la dose. Néanmoins, l'œnolé à 6 % semble plus rapide, la surcharge est éliminée dans un plus bref délai. La dose de 25 mg / kg, correspondant à l'œnolé 3 %, n'a plus aucun effet sur la diurèse du rat. Il existe donc une dose d'action minimale de 50 mg / kg, et la relation effets - doses semble se poursuivre en plateau à partir de celle-ci. La dose de 50 mg / kg active pour le *Fenouil* est inactive pour la *Piloselle* ; chaque plante possède donc sa propre posologie.

L'œnolé 6 % de racine de *Fenouil* injecté sous le volume de (0,42 ml / kg) pourrait donc être employé lors de rétention hydrique et d'hypodiurèse légères.

Le solvant d'extraction joue un rôle primordial sur l'activité pharmacologique recherchée. Administré à la dose unique de 200 mg *Fenouil* / kg, l'extrait aqueux et l'extrait alcoolique 96 ° de *Fenouil* n'ont aucune action sur la diurèse du rat, alors que l'extrait hydroalcoolique 14 ° et l'œnolé à 14 ° augmentent l'élimination urinaire de l'animal en présence d'une surcharge hydrique hypotonique. Le *Sureau* (*Sambucus Nigra*) avait donné des résultats contraires. Chaque plante possède donc un solvant d'extraction optimal qui garantit son activité. La diurèse obtenue avec l'extrait hydroalcoolique 14 ° de la racine de *Fenouil* est plus durable et plus importante qu'avec l'œnolé 24 % à la même dose, mais légèrement moins rapide.

Pour le groupe traité avec l'extrait hydroalcoolique à 14°, encore actif 8 heures après l'administration du traitement, l'augmentation de la natriurèse et de la chlorurèse et l'élévation de la concentration en sodium des urines laissent penser à une action natriurétique située peut-être au niveau du tube proximal.

Le vin à faible dose (0,42 ml / kg) ne provoque pas de perturbations sur le volume ou la qualité de l'urine émise. Il peut donc remplacer le Na Cl 0,45 %

en temps que témoin négatif dans la recherche d'une activité diurétique d'œnéolé. L'alcool à 14 ° à la même dose augmente la diurèse du rat comme l'avait montré POHORECKY (1985), mais ne modifie pas l'excrétion urinaire d'électrolytes.

Le vin pourrait renfermer un élément hypodiurétique qui s'opposerait à l'effet de l'alcool à faible dose, mais à forte dose (10 fois plus grande) cette substance serait dominante, d'où les résultats obtenus, à savoir, une rétention urinaire significative, l'excrétion urinaire d'électrolytes perturbée et le p H urinaire diminué.

IV - 5 - 5 CONCLUSION :

1)- L'étude des relations doses - effets a montré que l'œnéolé de *Fenouil* est actif dès la dose de 50 mg / kg mais l'activité augmente peu lorsque la dose progresse jusqu'à 200 mg / kg qui est voisine de la dose conseillée chez l'homme, en effet un individu de 60 kg prend trois verres à Bordeaux de macération à 30 g de racine sèche par litre d'eau. Ce qui fait une dose journalière de $30 \times 3 / 60 \times 8 = 187$ mg / kg.

La dose optimale pour obtenir un effet à la fois rapide et important sur la diurèse du rat est égale à 50 mg / kg et doit être administrée avec un faible volume de solvant. L'œnéolé à 6 % injecté sous le volume de 0,42 ml / kg remplit cette condition.

La natriurèse, la chlorurèse et la concentration sodique sont augmentées chez les animaux présentant une élimination urinaire encore élevée à la 8ème heure ; ces constatations permettent d'envisager une action natriurétique, située au niveau du tube proximal, pour l'extrait hydroalcoolique, de titre faible 14 °, de racine de *Fenouil*.

2)- Parmi les quatre solvants d'extraction étudiés, eau, éthanol 96°, vin blanc et éthanol à 14° seuls les deux derniers ont montré des effets diurétiques significatifs.

Le mode de préparation d'un extrait végétal joue un rôle primordial dans la recherche d'une activité sur la diurèse du rat. Les extraits de racine de Fenouil obtenus par infusion puis macération aqueuse ou par macération à froid dans de l'éthanol 96 ° ne sont pas actifs alors que l'extrait hydroalcoolique à 14 ° ou l'œnéolé provoquent une augmentation de l'urine émise de la 4^{ème} à la 6^{ème} ou 8^{ème} heure d'étude.

3) - Influence intrinsèque du solvant

Le solvant possède un effet propre sur la diurèse, lors d'un traitement il est donc indispensable de tester le solvant seul afin de visualiser l'action de la plante. Par exemple, le vin blanc 14 ° de l'œnéolé modifie les résultats à forte dose, alors qu'à faible dose il peut être employé comme « témoin négatif ». Les urines renferment des concentrations ioniques proches des valeurs des lots témoins 24 heures après l'administration des traitements, il n'y a donc pas de toxicité aiguë avec les doses utilisées de racine de *Fenouil*. L'extrait hydroalcoolique à 14° de *Fenouil* présente une activité diurétique plus longue que celle de l'œnéolé à 6 % et l'éthanol à 14°, seul, augmente la diurèse du rat. Les résultats ont conduit les Laboratoires Natura-Médica à cumuler les deux effets dans leur préparation galénique et ainsi de remplacer l'œnéolé de *Fenouil* à 6 % et de titre alcoolique à 14° par un extrait hydroalcoolique de *Fenouil* à la même concentration et au même titre alcoolique.

IV - 6 INFLUENCE DU SOLVANT SUR LA TOXICITÉ **Traitement avec la Busserole**

Le but de ce travail est de démontrer l'activité pharmacologique d'une suspension intégrale de plante fraîche (S.I.P.F.) et de rechercher la dose active optimale. La mise en évidence d'un effet toxique à forte dose a conduit à rechercher l'influence du solvant sur la toxicité et sur l'activité pharmacologique.

IV - 6-1 RELATIONS DOSES - EFFETS D'UNE SUSPENSION INTÉGRALE DE PLANTE FRAÎCHE

IV - 6-1-1 PROTOCOLE :

Une suspension intégrale de plante fraîche (S.I.P.F.) obtenue à partir de plante fraîche est réalisée par les Laboratoires Vaillant - Defresne (PARIS - France). La S.I.P.F. renferme une quantité de plante fraîche qui correspond à une concentration de 5 % de plante sèche. Deux phases sont distinctes dans le flacon : un dépôt de matière végétale broyée et une solution hydroalcoolique 30 % P/V limpide. Les expériences ont été effectuées avec le surnageant. Ce dernier, débarrassé de l'alcool par évaporation sous pression réduite, est lyophilisé (réf. DSHB 3).

Six expérimentations ont été effectuées pour observer la relation doses - effets de la S.I.P.F. de *Busserole*.

- Groupe 1 (n = 8) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 2 (n = 10) S.I.P.F. 2,5 mg / kg
- Groupe 3 (n = 8) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 4 (n = 9) S.I.P.F. 5 mg / kg
- Groupe 5 (n = 8) Témoin NaCl 0,45 %

- Groupe 6 (n = 9) S.I.P.F. 10 mg / kg
- Groupe 7 (n = 4) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 8 (n = 5) S.I.P.F. 25 mg / kg
- Groupe 9 (n = 5) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 10 (n = 5) S.I.P.F. 50 mg / kg
- Groupe 11 (n = 4) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 12 (n = 5) S.I.P.F. 200 mg / kg

IV - 6 - 1 - 2 RÉSULTATS :

IV - 6 - 1 - 2 - 1 **VOLUME URINAIRE :**

L'administration de 2,5 mg de S. I. P. F. entraîne une augmentation de la diurèse de la 2^{ème} à la 8^{ème} heure qui suivent son injection intrapéritonéale ($P < 0,05$ et $P < 0,01$) (fig. 65).

Avec 5 mg / kg de Busserole sous forme de S. I. P. F. , la diurèse augmente de la 2^{ème} à la 8^{ème} heure ($P < 0,05$) (fig. 66).

A la dose de 10 mg / kg, la S. I. P. F. entraîne l'augmentation du volume urinaire à partir de la 5^{ème} heure ($P < 0,05$) (fig. 67). L'action est moins rapide que celle de l'essai précédent mais d'intensité voisine.

La *Busserole* sous forme de S. I. P. F. , à la dose de 25 mg / kg ne montre pas d'effet diurétique (fig. 68), mais bien au contraire, un effet hypodiurétique durant les quatre premières heures ($P < 0,05$), et les animaux ont perdu du poids pendant les 7 jours qui ont suivi le traitement, puis ils ont regressé.

A la dose de 50 mg / kg, la S. I. P. F. ne présente aucune action sur la diurèse du rat (fig. 69).

A 200 mg / kg, la S. I. P. F. montre une toxicité. En effet, une diminution importante des volumes urinaires durant les 24 heures d'étude ($P < 0,01$ et $P < 0,001$) (fig. 70), une couleur très foncée, presque noire des urines, et la mort de deux rats le 3^{ème} jour, de deux autres le 12^{ème} jour et du dernier le 13^{ème} jour ont été observées.

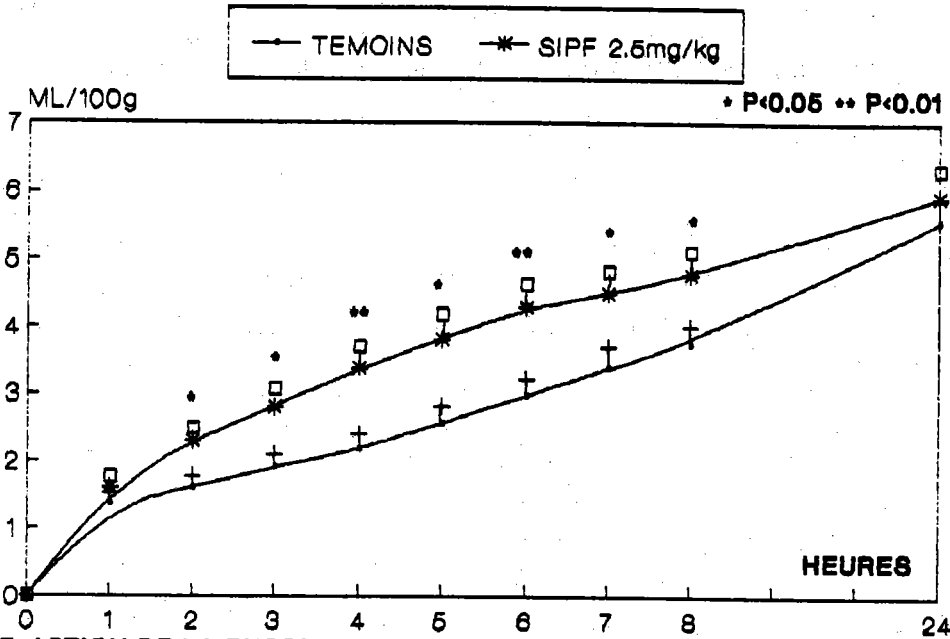


Figure 65 : ACTION DE LA BUSSEROLE SIFP 2.5MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

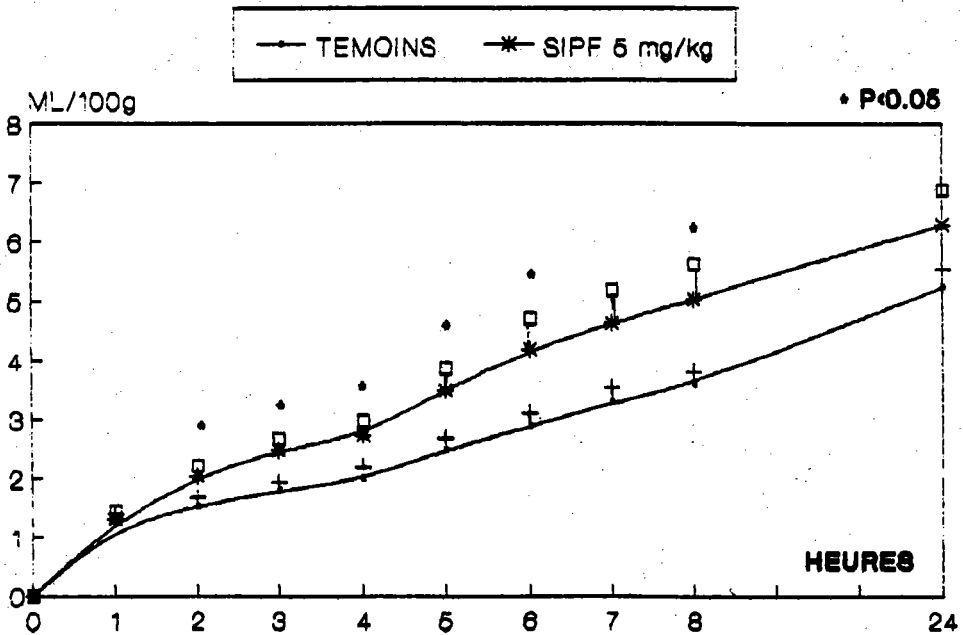


Figure 66 : ACTION DE LA BUSSEROLE SIFP 5MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

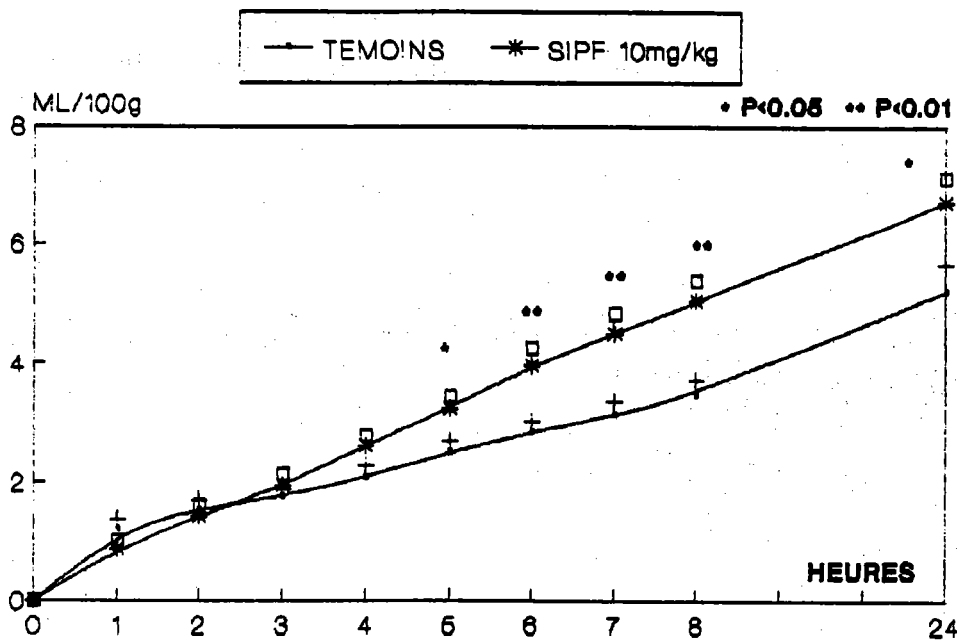


Figure 67: ACTION DE LA BUSSEROLE SIPF 10MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

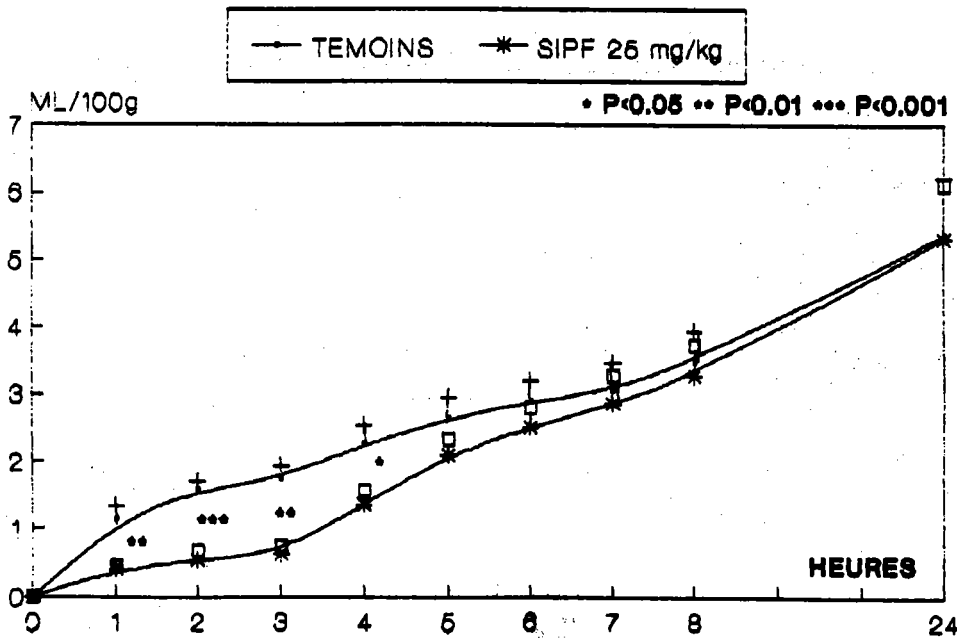


Figure 68: ACTION DE LA BUSSEROLE SIPF 25MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

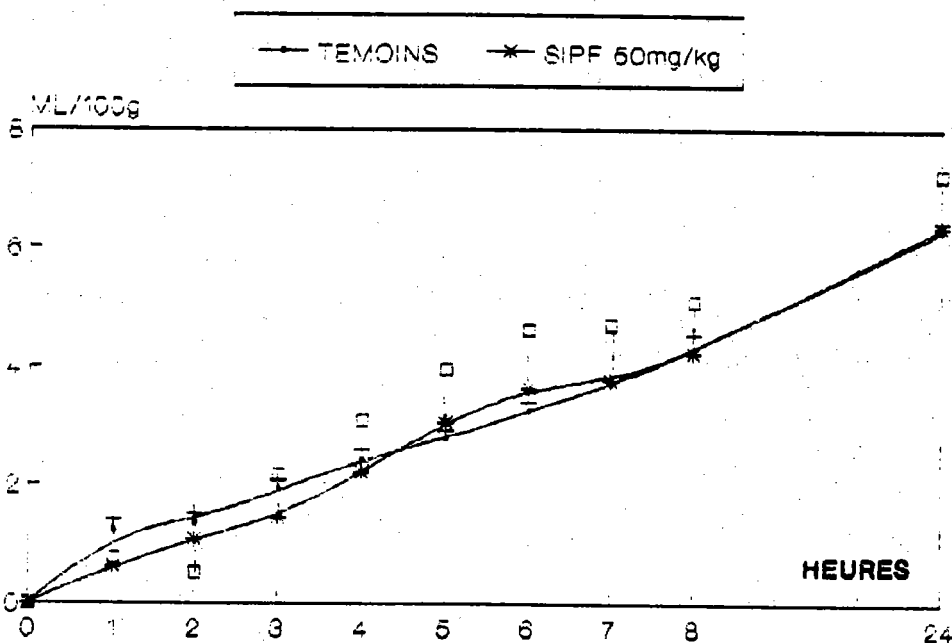


Figure 69: ACTION DE LA BUSSEROLE SIFP 50 MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

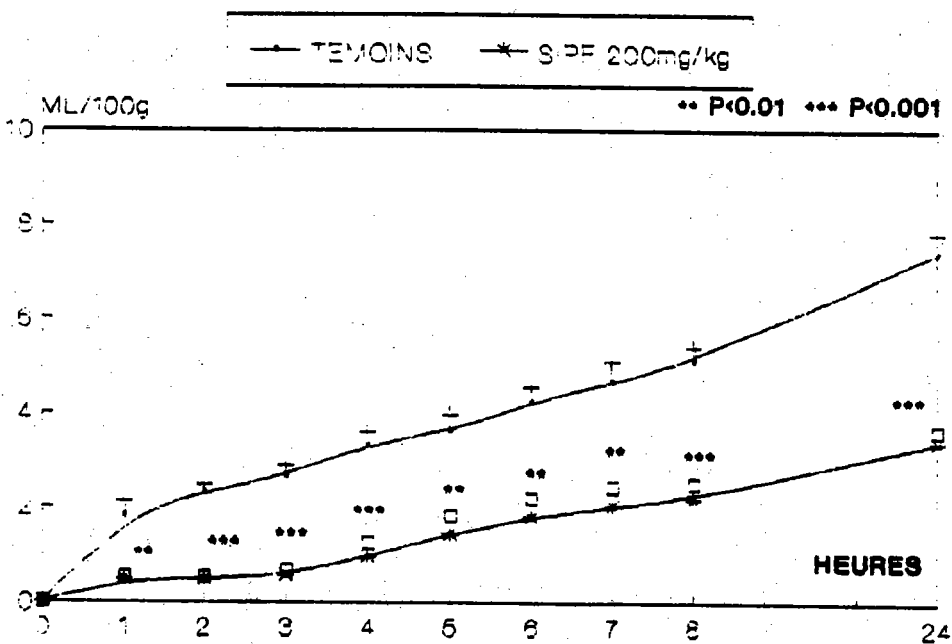


Figure 70: ACTION DE LA BUSSEROLE SIFP 200 MG/KG SUR LA DIURESE DU RAT

IV - 6 - 1 - 2 - 2 TEMPS D'ÉLIMINATION :

La figure 71 a présente les temps d'élimination de 50 % de la surcharge hydrique en pourcentage par rapport aux groupes témoins respectifs. La vitesse d'élimination de 50 % de la surcharge est d'autant plus rapide que les doses de *Busserole* S. I. P. F. sont faibles. La vitesse d'élimination maximale est obtenue avec 2,5 mg / kg de S. I. P. F. (49 % du T€ 50 Témoin). A 25 et 50 mg / kg, la S. I. P. F. n'est plus active.

La S. I. P. F. à la dose de 200 mg / kg est toxique et la demi-surcharge est très difficilement éliminée (477 % du T€ 50 Témoin).

Les temps d'élimination de la totalité de la surcharge hydrique sont résumés sur la figure 71 b. La S. I. P. F. aux doses de 5 et 10 mg / kg semblent les plus actives (36 % et 34 % du T€ 100 Témoin respectivement). La S. I. P. F. à la dose de 2,5 mg / kg, montre moins d'effet sur la vitesse d'élimination de la surcharge totale (61 % du T€ 100 Témoin).

Les animaux traités avec 200 mg / kg n'ont pas éliminé leur surcharge 24 heures après l'injection de la S.I.P.F.

IV - 6 - 1 - 2 - 3 EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :

IV - 6 - 1 - 2 - 3 - 1 : Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures

Les débits et les concentrations en chlorure, sodium et potassium à la suite de l'injection de 2,5 mg / kg de *Busserole* sous forme de S. I. P. F. ne sont pas significativement différents de ceux des témoins.

Peu de variation sont notées dans l'excrétion urinaire des électrolytes des rats traités avec 5 mg / kg de S. I. P. F. L'augmentation de la natriurèse (N.S.), légèrement supérieure à celle de la kaliurèse (N.S.) entraîne une élévation du rapport Na^+ / K^+ ($P < 0,05$) et la concentration en potassium diminue ($P < 0,05$) par rapport au témoin.

L'augmentation des débits et les concentrations de chlorure ($P < 0,01$), sodium ($P < 0,05$) et potassium ($P < 0,001$) sont proportionnelles à celle du volume pour le groupe traité avec la S. I. P. F. à la dose de 10 mg / kg. En effet, le rapport Na^+ / K^+ et les concentrations restent constants.

L'injection de *Busserole* S. I. P. F. à la dose de 25 mg / kg ne modifie pas les débits ni les concentrations ioniques des urines de 8 heures.

Aucune différence n'a été observée entre les débits ioniques urinaires du lot traité avec 50 mg / kg de S. I. P. F. et le groupe témoin. Il en est de même pour les concentrations ioniques de ces urines.

La dose toxique de 200 mg / kg de S. I. P. F. entraîne de grandes perturbations dans les débits urinaires.

Des diminutions importantes du chlorure et du sodium ($P < 0,001$) sont constatées dans le lot traité.

Une diminution moindre du potassium est observée ($P < 0,05$).

Les concentrations urinaires des électrolytes varient par rapport aux valeurs du groupe témoin :

Une diminution de la concentration de sodium ($P < 0,01$) est notée pour les animaux du lot traité avec la S. I. P. F à 200 mg / kg (fig. 72, 73, 81, 82, 83).

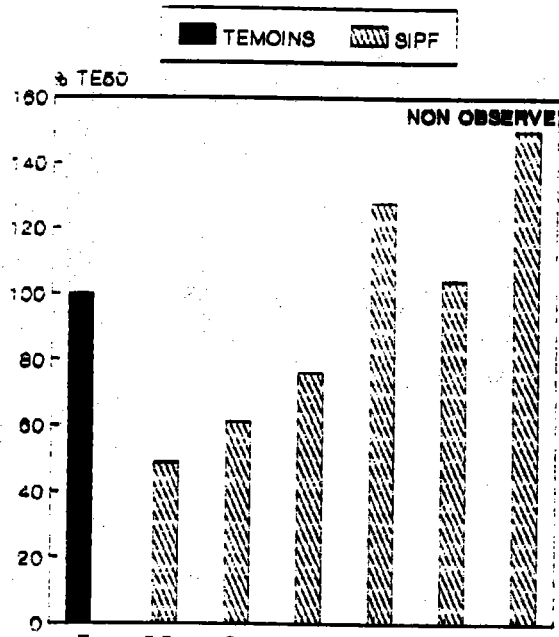


Figure 71 a : TEMPS D'ELIMINATION DE 50% DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

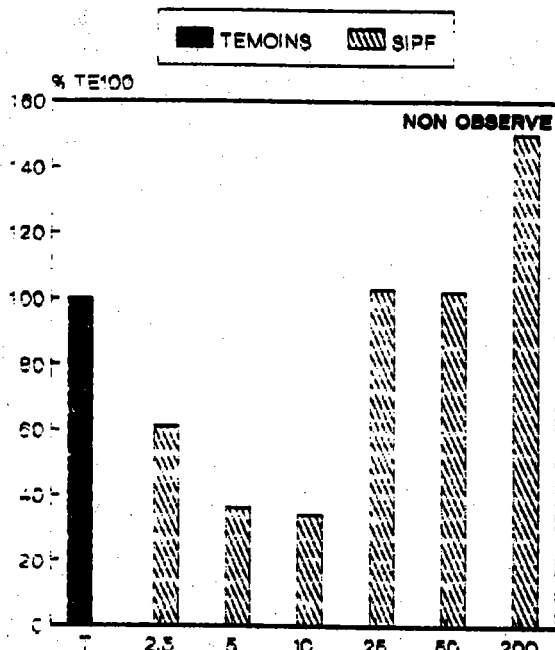


Figure 71 b : TEMPS D'ELIMINATION DE 100% DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

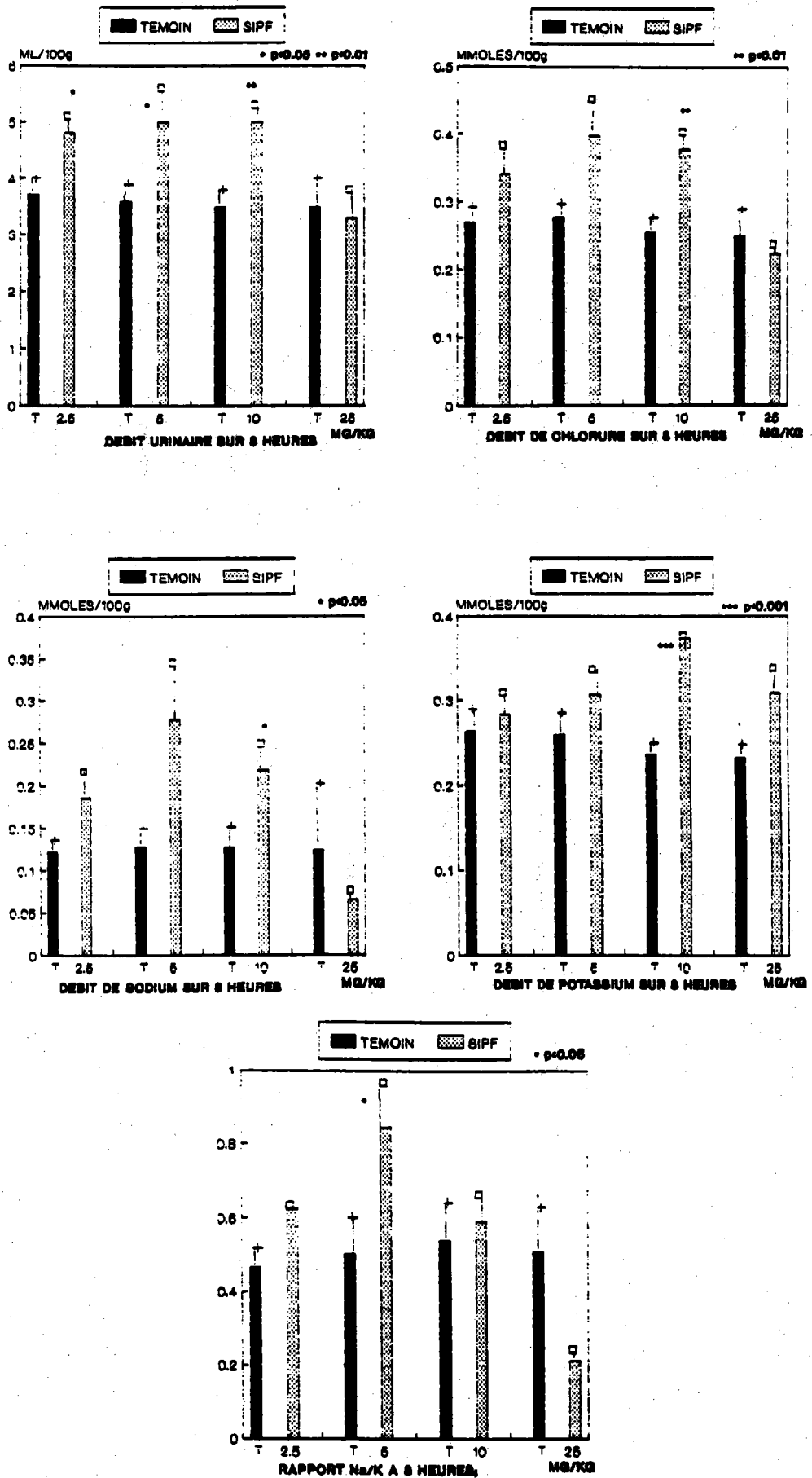


Figure 72: Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de la busserole

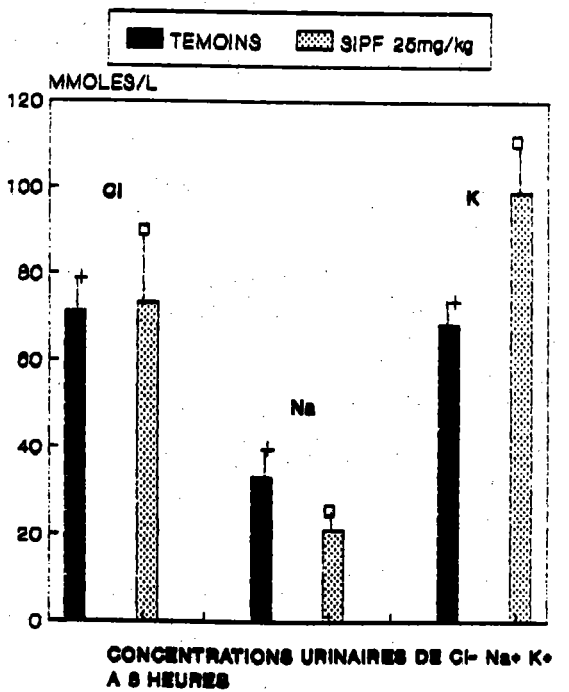
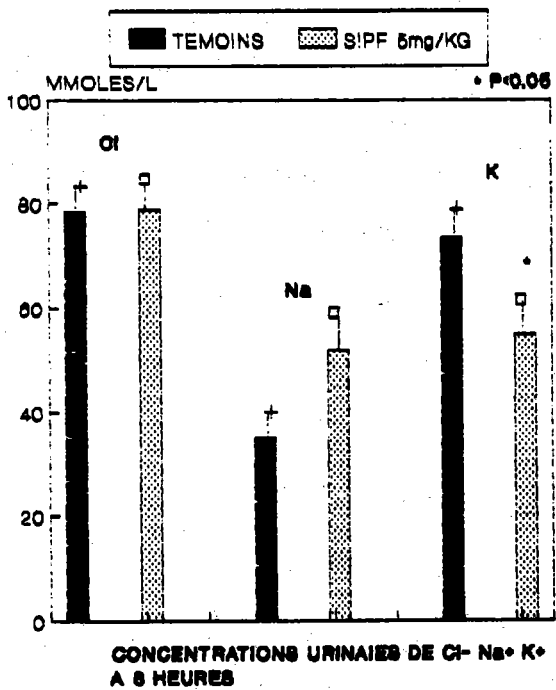
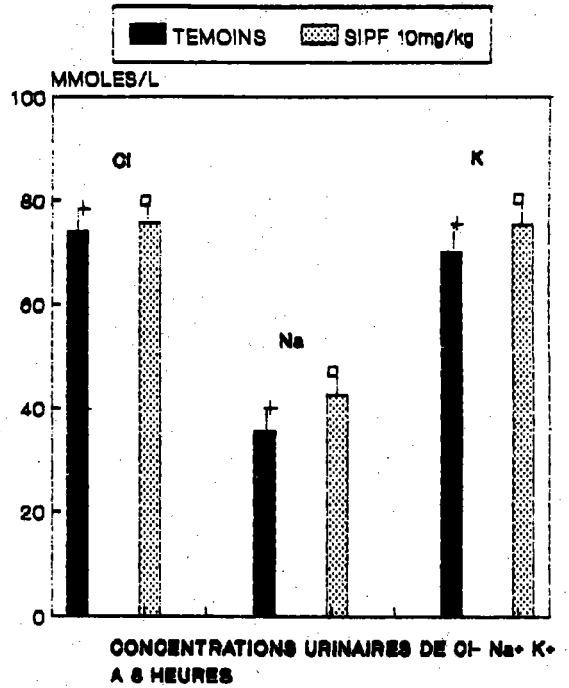
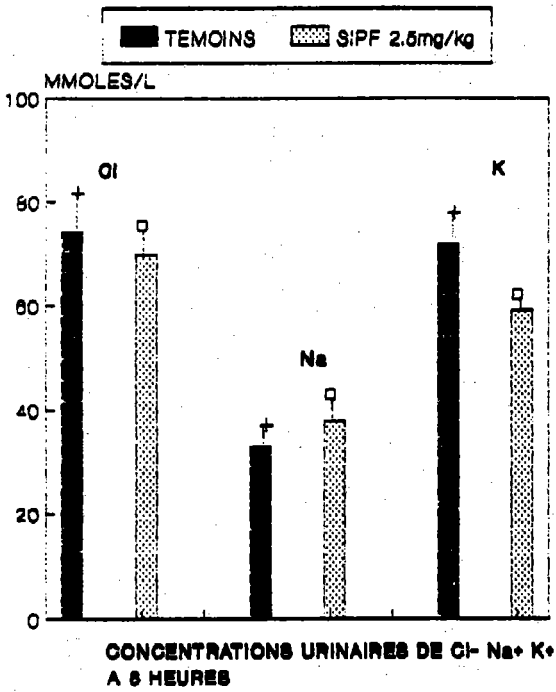


Figure 73 :Concentration urinaire 8 h. après l'administration de la busserole

IV - 6 - 1 - 2 - 3 - 2 : Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

La *Busserole* S. I. P. F. à la dose de 2,5 mg / kg ne perturbe pas les débits urinaires mais une diminution de la concentration de sodium et de potassium ($P < 0,05$) a été mise en évidence.

Pour la dose de 5 mg / kg de S. I. P. F., la seule variation constatée est une diminution de la concentration de potassium ($P < 0,05$) dans les urines cumulées sur 24 heures.

Après l'injection de 10 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F., aucune modification n'a été observée à l'exception d'une augmentation du débit de chlorure ($P < 0,05$).

La dose de 25 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F. est inactive sur la composition ionique (Cl^- , Na^+) des urines cumulées sur 24 heures.

La dose inactive de 50 mg / kg de S. I. P. F., ne provoque pas de variation des débits ou des concentrations dans les urines recueillies après 24 heures de diurèse.

La dose toxique de 200 mg / kg de S. I. P. F. de *Busserole* modifie la composition ionique des urines. Elle provoque une diminution importante de la chlorurèse et de la natriurèse ($P < 0,001$) mais aucune variation de la kaliurèse. Le rapport Na^+ / K^+ subit donc une diminution ($P < 0,001$) pour les animaux traités par rapport aux témoins.

La concentration en sodium diminue de façon importante dans les urines de 24 heures du lot traité avec 200 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,001$) (fig. 74, 75, 84, 85 et 86).

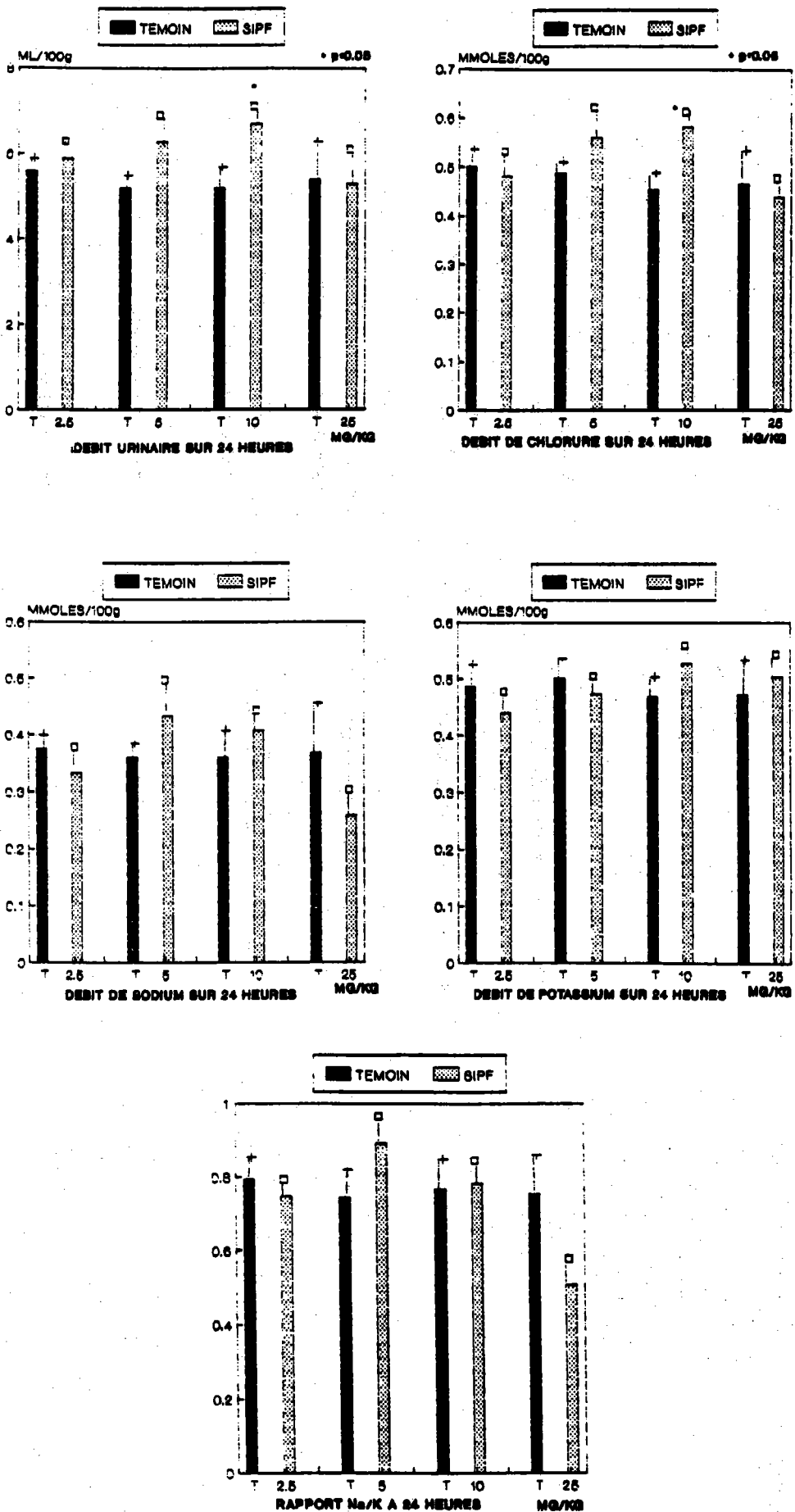


Figure 74 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de la busserole

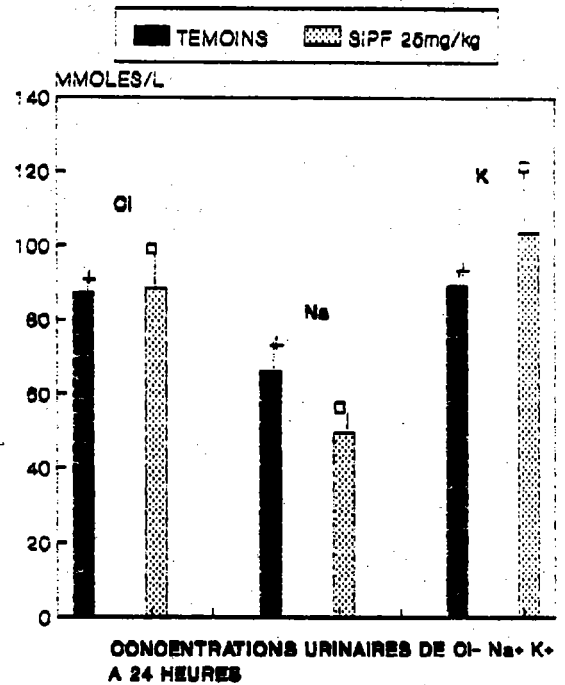
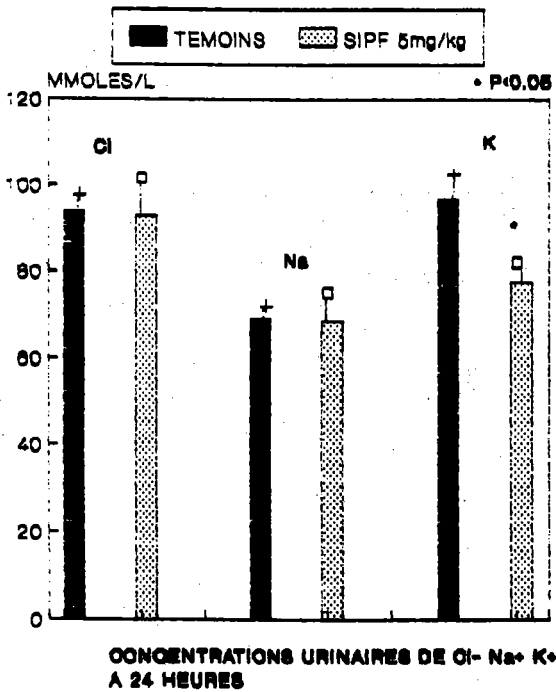
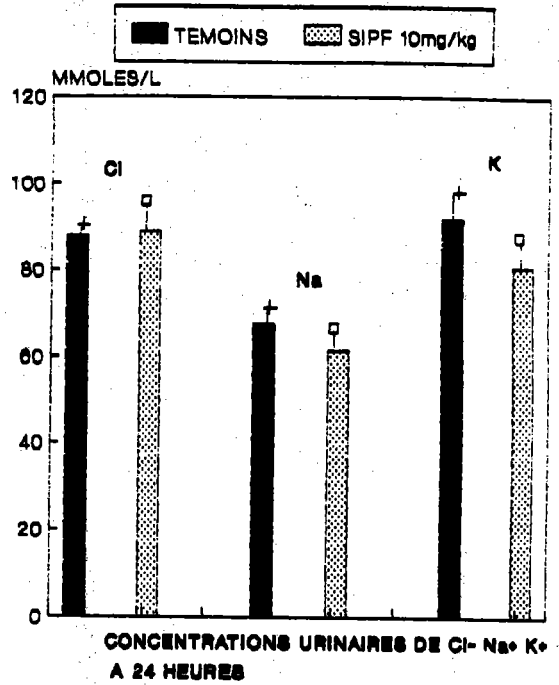
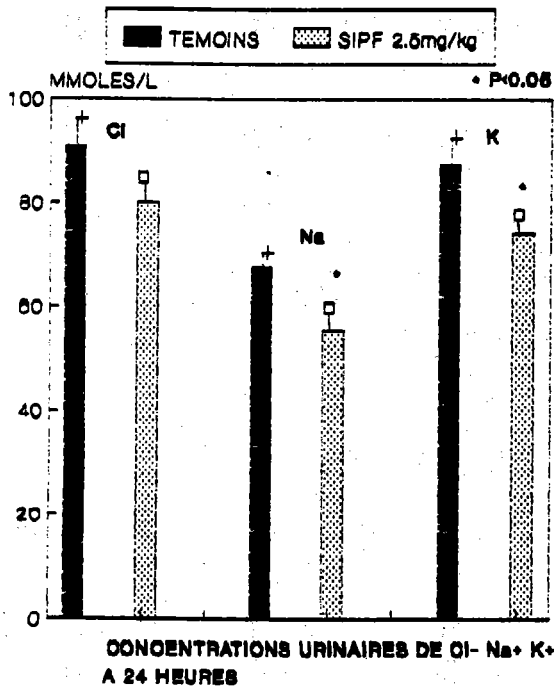


Figure 75 : Concentration urinaire 24 h. après l'administration de la busserole

**IV - 6 - 2 ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU SOLVANT
D'EXTRACTION SUR L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE
ET LA TOXICITÉ**

IV - 6 - 2 - 1 PROTOCOLE :

Un extrait sec est obtenu à partir de feuilles sèches (1 g d'extrait sec correspond à 6 g de plante sèche) après macération aqueuse et nébulisation (Laboratoire Extra Norm - L'Expansion Aromatique Française - Villejuif - France) (réf. DSHB ₁).

Un extrait hydroalcoolique de titre faible de *Busserole* de même origine que celle ayant servi à la préparation du S.I.P.F. a été réalisé par macération à froid de 30 g de poudre de feuille sèche dans 300 ml d'alcool à 30 % ^{v/v}. Cette macération est conduite pendant 7 jours à la température ambiante et à l'obscurité, puis lyophilisée (réf. DSHB ₂).

4 expérimentations ont été réalisées pour l'étude du solvant d'extraction sur la diurèse du rat et la toxicité de ce produit :

- Groupe 13 (n = 5) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 14 (n = 5) S.I.P.F. 50 mg / kg
- Groupe 15 (n = 5) Extrait hydroalcoolique 30 % 50 mg / kg
- Groupe 16 (n = 15) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 17 (n = 14) Extrait aqueux 50 mg / kg
- Groupe 18 (n = 4) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 19 (n = 5) S.I.P.F. 200 mg / kg
- Groupe 20 (n = 5) Extrait hydroalcoolique 30 % 200 mg / kg
- Groupe 21 (n = 15) Témoin NaCl 0,45 %
- Groupe 22 (n = 15) Extrait aqueux 200 mg / kg

IV - 6 - 2 - 2 RÉSULTATS :

IV - 6 - 2 - 2 - 1 **VOLUME URINAIRE :**

A la dose de 50 mg / kg, la S. I. P. F. et l'extrait hydroalcoolique 30 ° ne présentent aucune action sur la diurèse du rat si ce n'est une légère rétention à la 1ère heure ($P < 0,05$) pour l'extrait hydroalcoolique 30 ° (fig. 76).

L'extrait aqueux de *Busserole* à la dose de 50 mg / kg provoque une augmentation du volume urinaire de la 2ème à la 24ème heure ($P < 0,05$) (fig. 77).

A 200 mg / kg, les deux préparations (S. I. P. F. et extrait hydroalcoolique 30 °) montrent une toxicité. En effet, une diminution importante des volumes urinaires a été constatée durant les 24 heures d'étude ($P < 0,01$ et $P < 0,001$) (fig. 78). Une couleur très foncée, presque noire des urines, et la mort des 5 rats, dans les 13 jours suivant l'administration du S. I. P. F. ont été observées. Un seul animal est mort trois jours après avoir reçu l'extrait hydroalcoolique 30 °.

L'extrait aqueux à la dose de 200 mg / kg entraîne une augmentation du volume urinaire éliminé à partir de la 2ème à la 24ème heure (fig. 79).

IV - 6 - 2 - 2 - 2 **TEMPS D'ÉLIMINATION :**

L'extrait aqueux aux doses de 50 et 200 mg / kg accélère l'élimination de la moitié de la surcharge (67 % du T€ 50 témoin et 85 % du T€ 500 témoin respectivement).

A 50 mg / kg la S.I.P.F. et l'extrait hydroalcoolique 30 ° ne modifie pas l'élimination de la moitié de la surcharge.

La S. I. P. F. et l'extrait hydroalcoolique 30 ° à 200 mg / kg sont toxiques, la demi-surcharge est très difficilement éliminée (477 et 785 % du T€ 50 témoin).

L'extrait aqueux aux deux doses étudiées est actif sur la vitesse d'élimination de la totalité de la surcharge (34 % pour 50 mg / kg et 42 % pour 200 mg / kg du T€ 100 témoin).

La S. I. P. F. ou l'extrait hydroalcoolique 30 ° ne modifient pas le temps d'élimination de la surcharge.

Les animaux traités avec 200 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique 30 ° n'ont pas éliminé leur surcharge 24 heures après l'injection des produits (fig. 80).

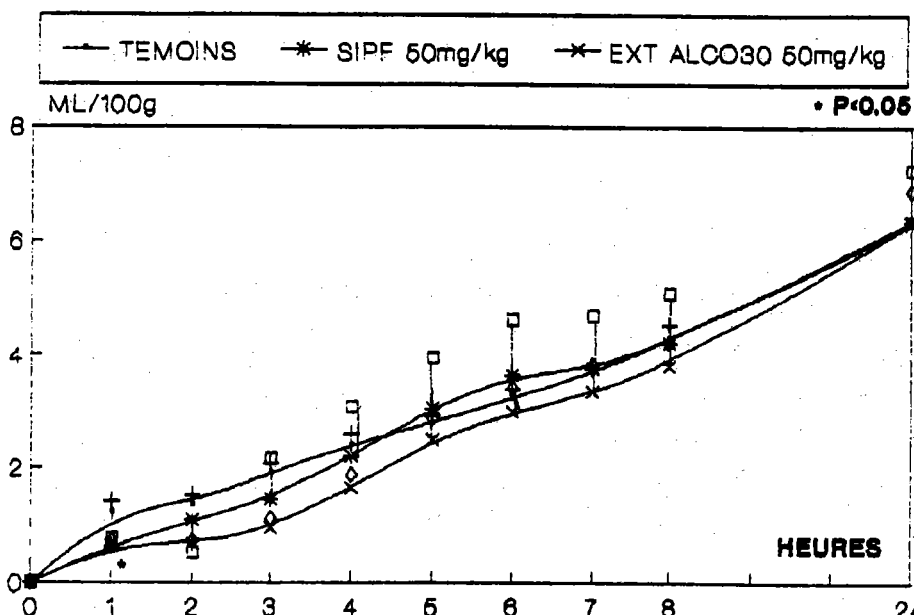


Figure 76 : ACTION DE DEUX EXTRAITS DE BUSSEROLE SUR LA DIURESE DU RAT

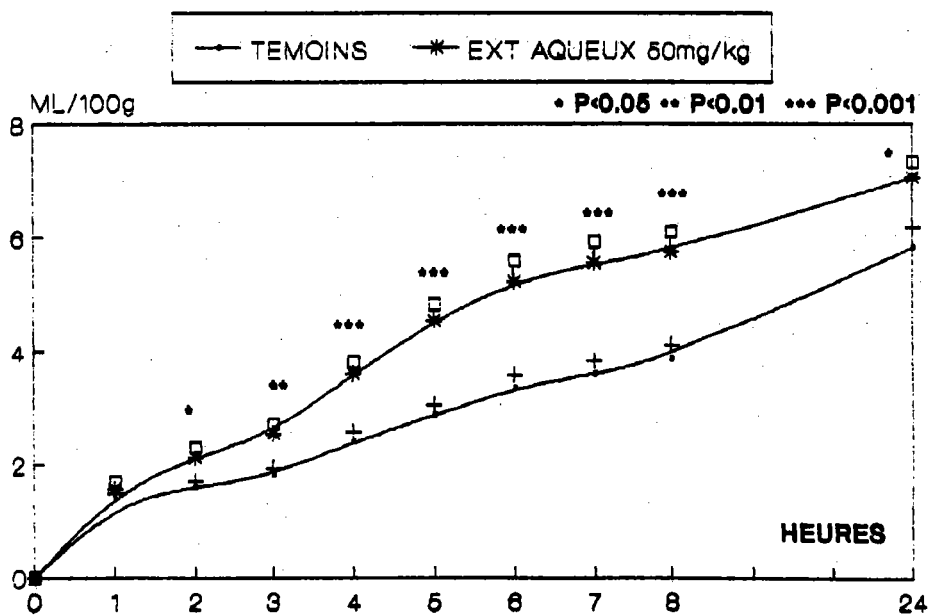


Figure 77 : ACTION DE LA BUSSEROLE SUR LA DIURESE DU RAT

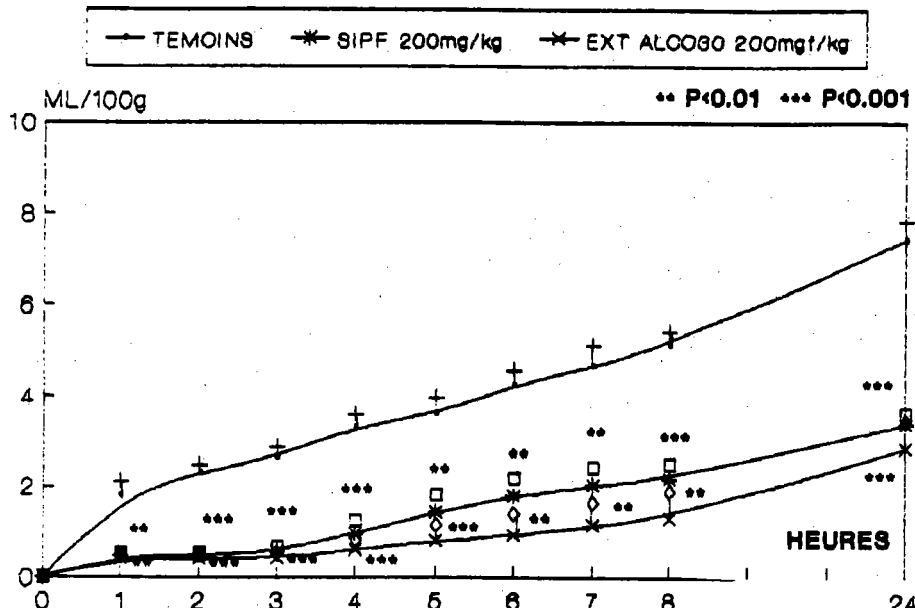


Figure 78 :ACTION DE DEUX EXTRAITS DE BUSSESOLE SUR LA DIURESE DU RAT

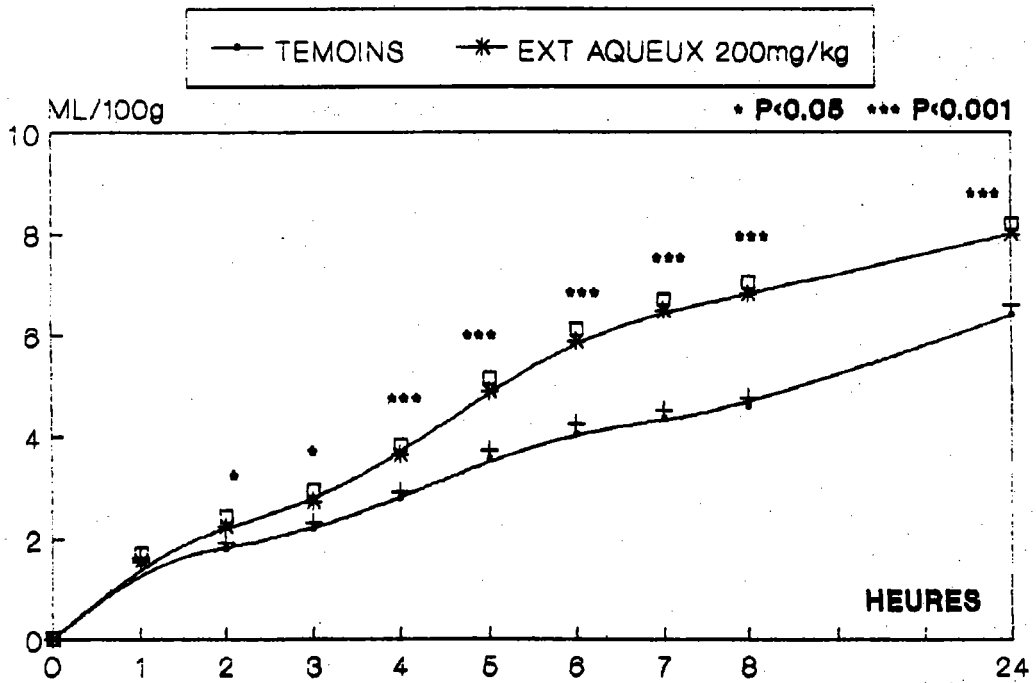


Figure 79 :ACTION DE LA BUSSESOLE EXT AQUEUX SUR LA DIURESE DU RAT

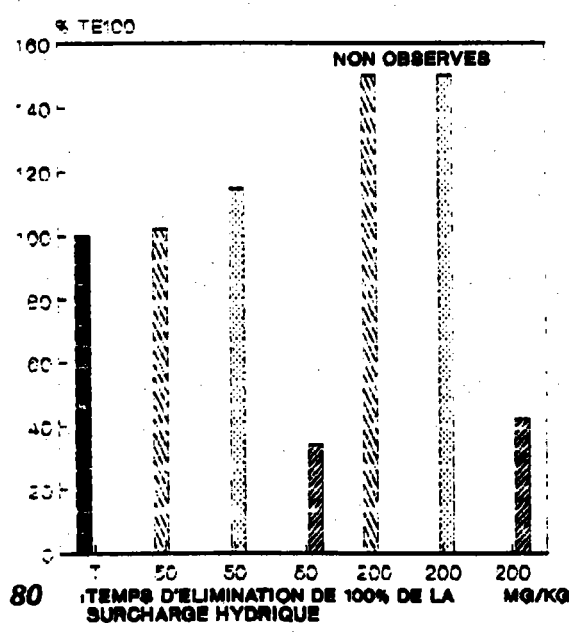
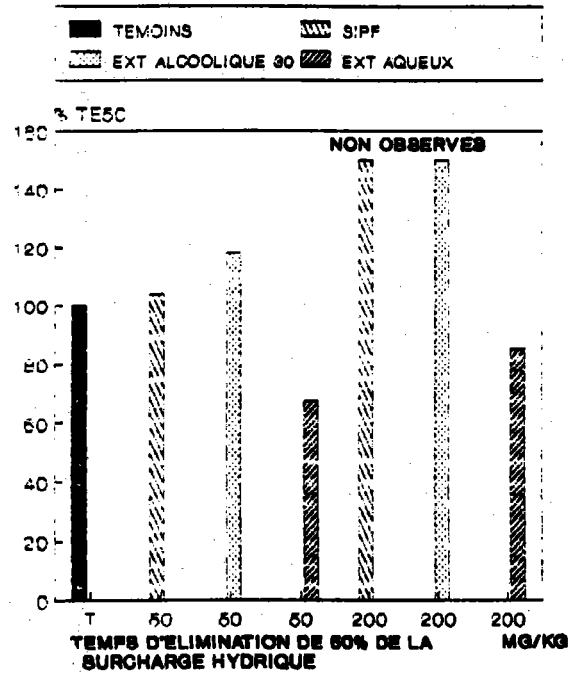


Figure 80

IV - 6 - 2 - 2 - 3 **EXCRÉTION URINAIRE D'ÉLECTROLYTES :**

IV - 6 - 2 - 2 - 3 - 1 : **Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 8 heures**

L'administration de 50 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique de *Busserole* ne modifie ni les débits ioniques urinaires (Cl^- , Na^+ , K^+) ni le rapport Na^+ / K^+ ni les concentrations de ces mêmes ions après 8 heures d'expérimentation (*fig. 81*).

L'injection de 50 mg / kg de *Busserole* sous forme d'extrait aqueux provoque une augmentation du débit de chlorure ($P < 0,001$). Le débit de sodium est faiblement plus élevé (N.S.) que celui des témoins alors que celui du potassium ne varie pas : ce qui explique l'augmentation du rapport Na^+ / K^+ ($P < 0,05$) et la diminution de la concentration du potassium dans ces urines ($P < 0,05$).

La dose de 200 mg / kg de S. I. P. F. ou extrait hydroalcoolique 30° provoque une diminution importante de la chlorurèse ($P < 0,001$), de la natriurèse ($P < 0,001$), moindre de la kaliurèse ($P < 0,05$), le rapport Na^+ / K^+ se trouve donc diminué chez le lot traité avec l'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,001$). La concentration en sodium du lot ayant reçu la S.I.P.F. est diminuée après 8 heures d'étude ($P < 0,001$) et le taux de potassium augmenté chez le groupe traité avec l'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,01$) (*fig. 82*).

L'augmentation de la chlorurèse, natriurèse et kaliurèse ($P < 0,05$ et $P < 0,001$) sont proportionnelles à celle du volume après l'administration de 200 mg / kg d'extrait aqueux de *Busserole*. Le rapport Na^+ / K^+ et les concentrations urinaires de ces ions restent voisines aux valeurs obtenues chez les animaux du lot témoin (*fig. 83*).

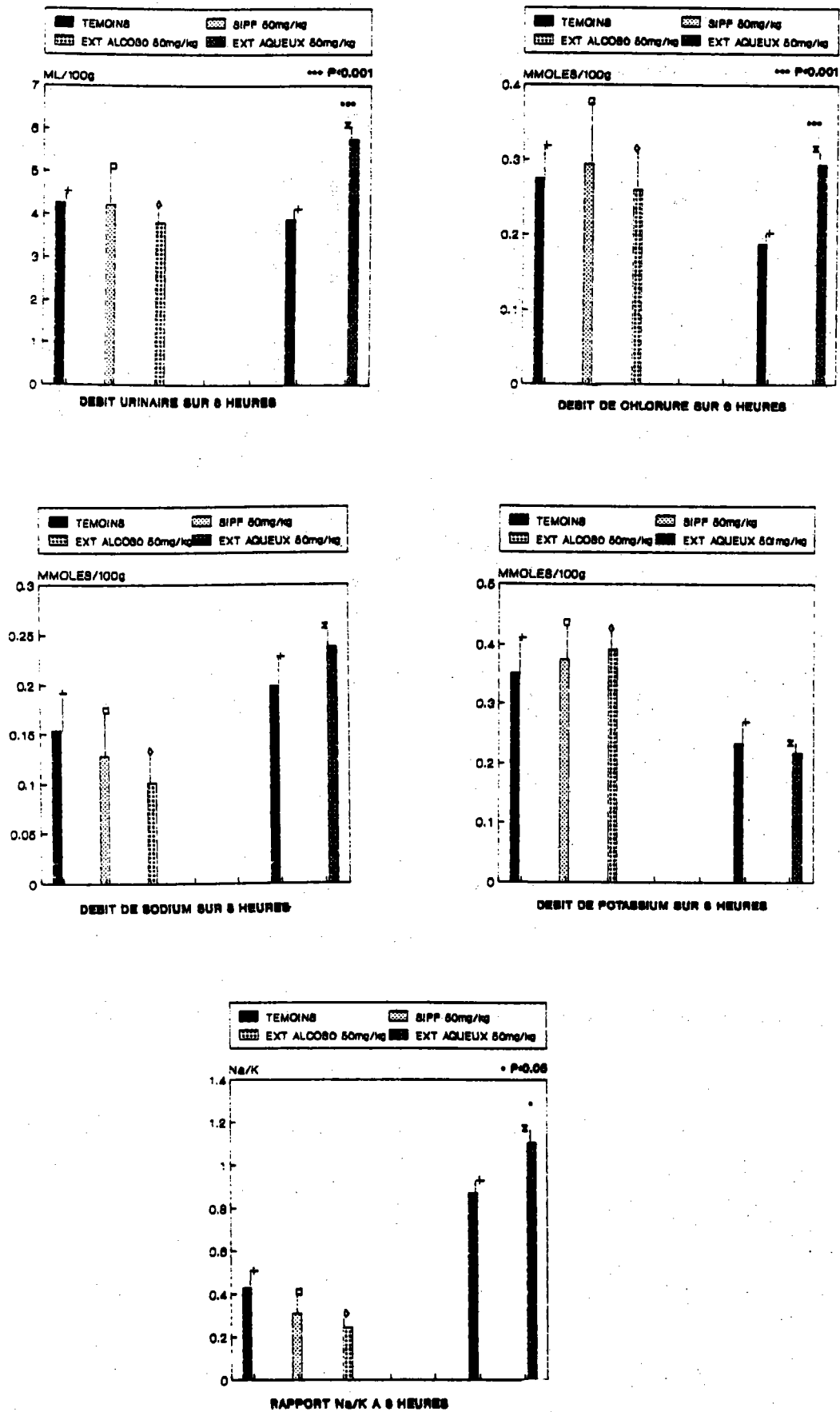


Figure 81 : Excrétion urinaire 8 h. après l'administration

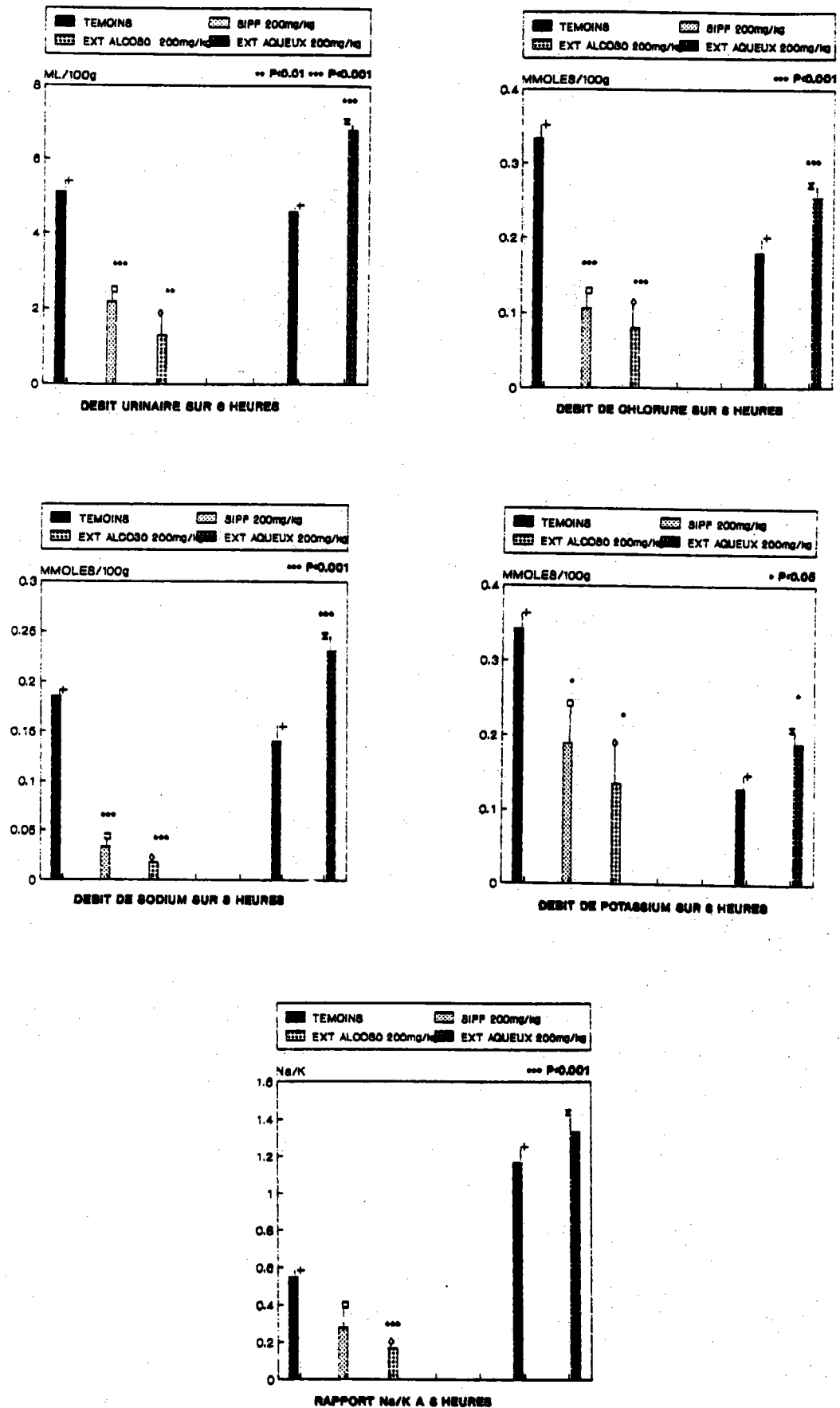


Figure 82 :Excrétion urinaire 8 h. après l'administration de la busserole

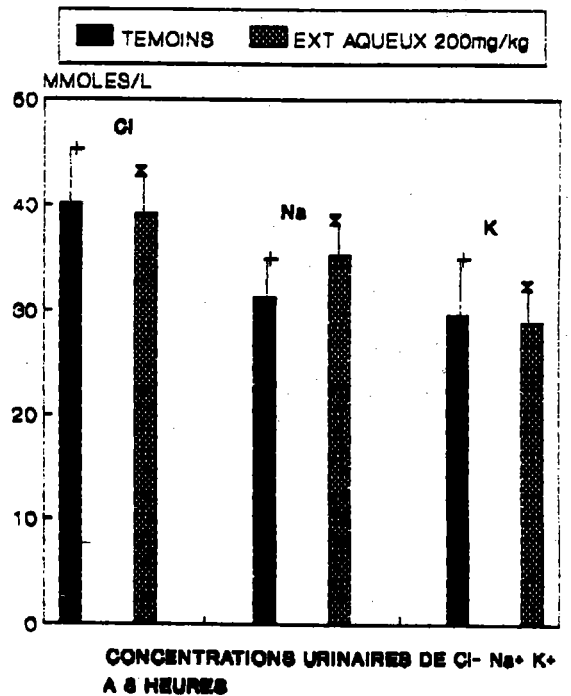
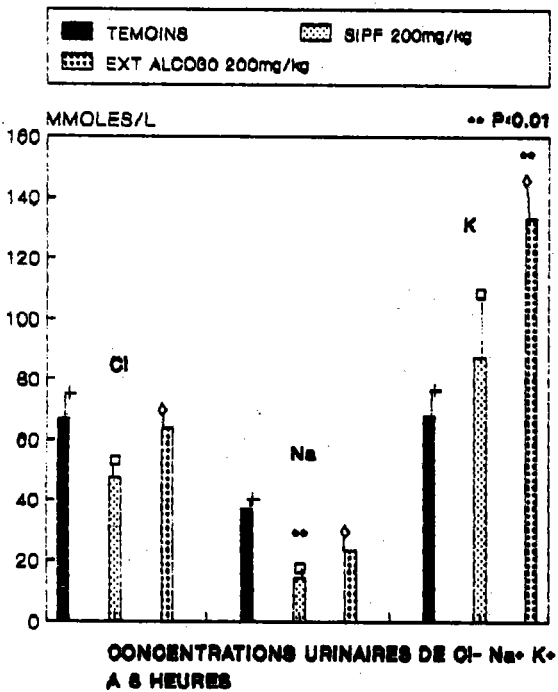
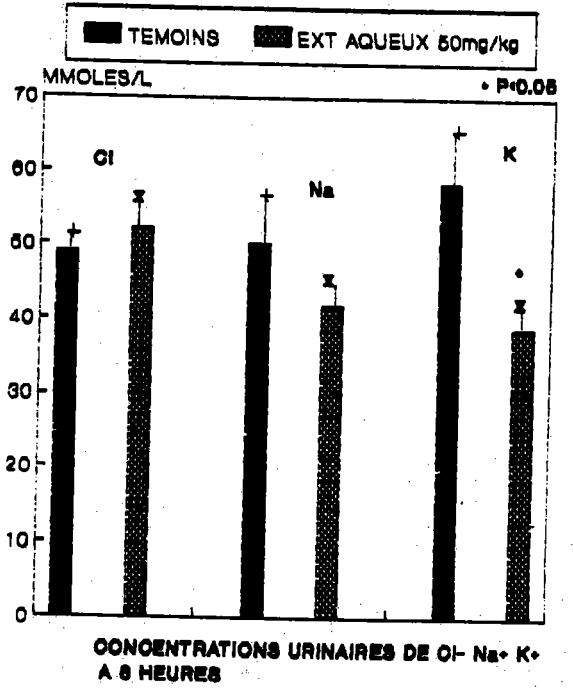
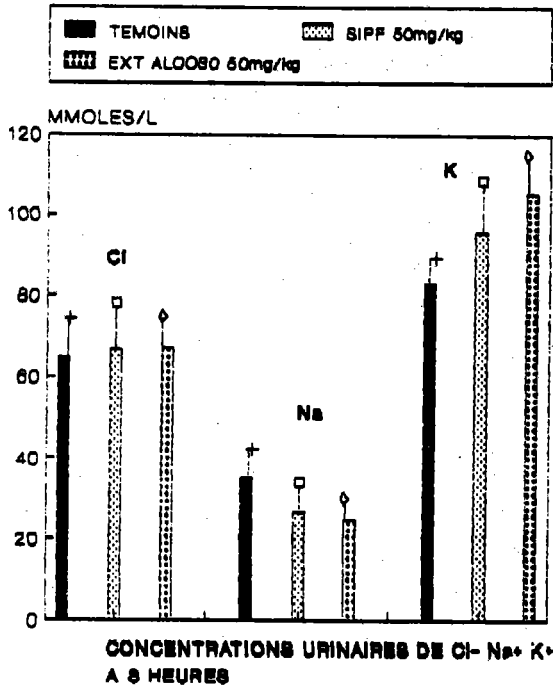


Figure 83 : Concentration urinaire 8 h. après l'administration de la busserole

IV - 6 - 2 - 2 - 3 - 2 : Excrétion urinaire d'électrolytes cumulée sur 24 heures :

Les débits et les concentrations ioniques urinaires des animaux traités avec la S. I. P. F. 50 mg / kg ou l'extrait hydroalcoolique 30° de *Busserole* ne sont pas différents des valeurs obtenues chez les témoins.

L'administration de 50 mg / kg d'extrait aqueux de *Busserole* ne modifie pas de façon significative les débits ioniques urinaires, mais diminue la concentration de potassium dans les urines de 24 heures ($P < 0,01$) (Fig. 84 et 86).

La dose toxique de 200 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F. ou extrait hydroalcoolique 30°, modifie la composition ionique des urines. Elle provoque une diminution importante de la chlorurèse et de la natriurèse ($P < 0,001$) mais aucune variation de la kaliurèse. Le rapport Na^+ / K^+ subit donc une diminution ($P < 0,001$) pour les animaux des deux lots traités.

Les concentrations varient dans le même sens pour les deux groupes recevant la *Busserole* avec, une diminution importante du sodium ($P < 0,001$) et une augmentation du potassium ($P < 0,01$ pour le lot traité avec l'extrait hydroalcoolique 30°).

L'extrait aqueux, à la dose de 200 mg / kg entraîne une augmentation des débits de chlorure et de sodium ($P < 0,05$) mais ne perturbe pas les concentrations ioniques ni le rapport Na^+ / K^+ (fig. 85 et 86).

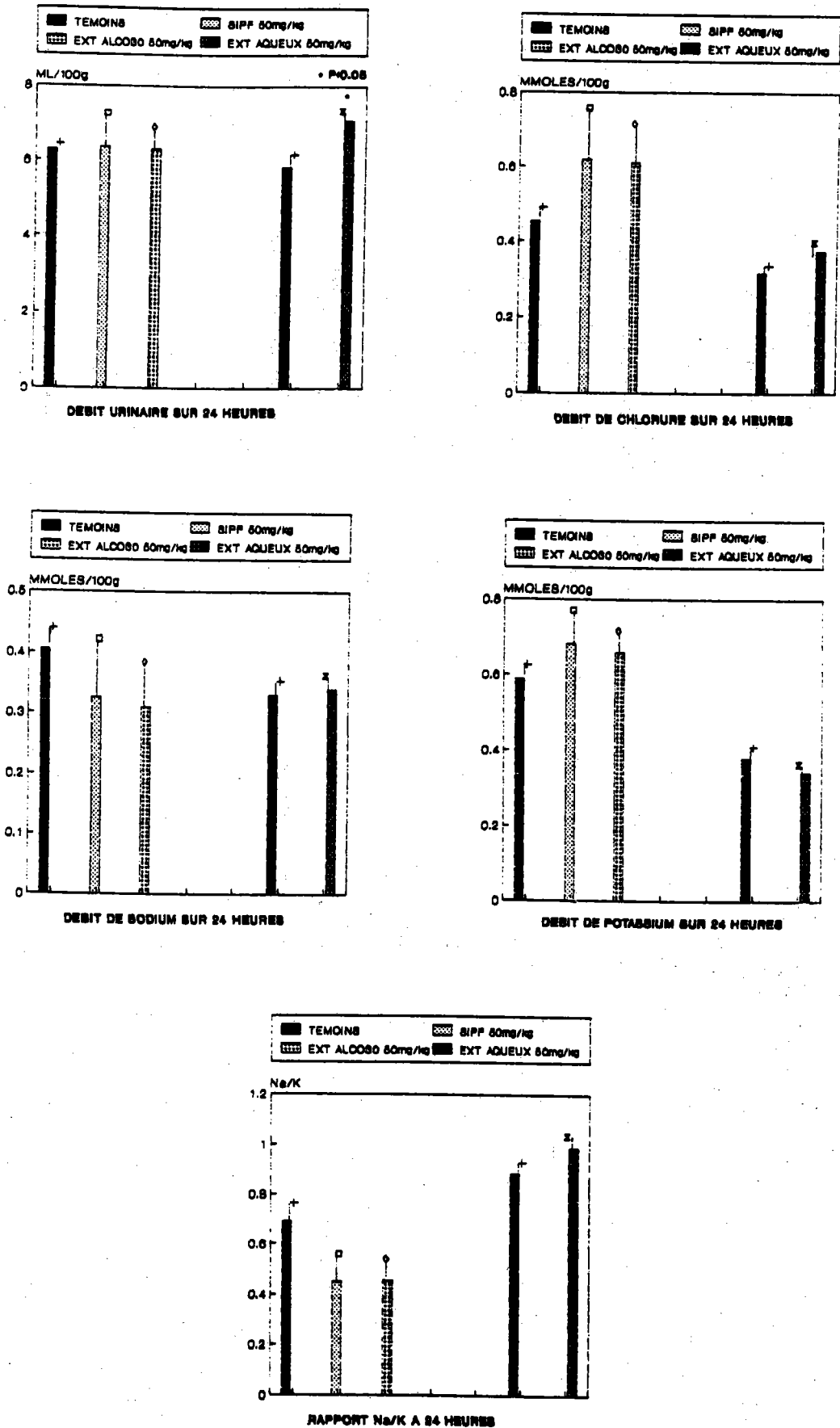


Figure 84 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration de la busserole

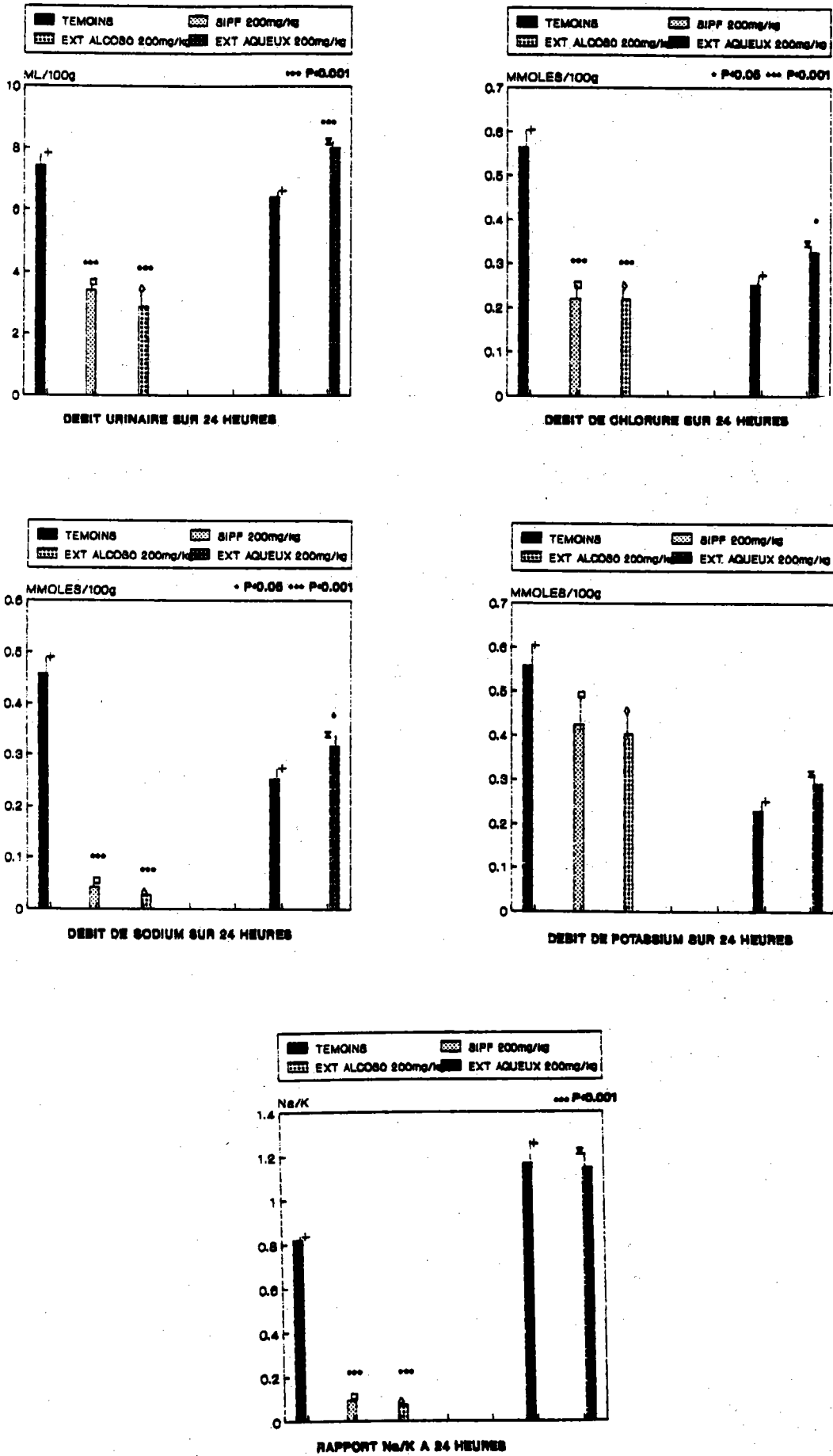


Figure 85 :Excrétion urinaire 24h. après l'administration

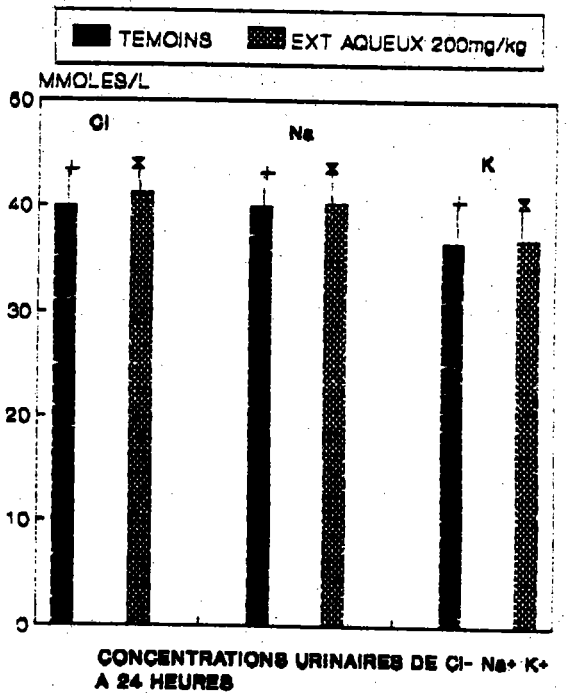
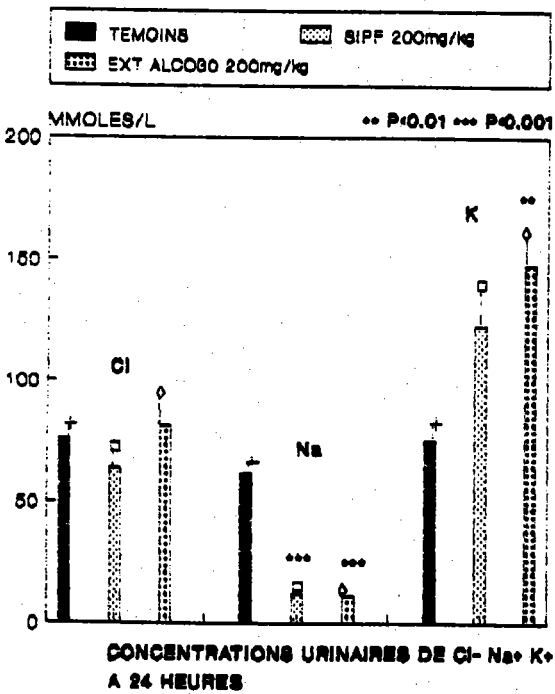
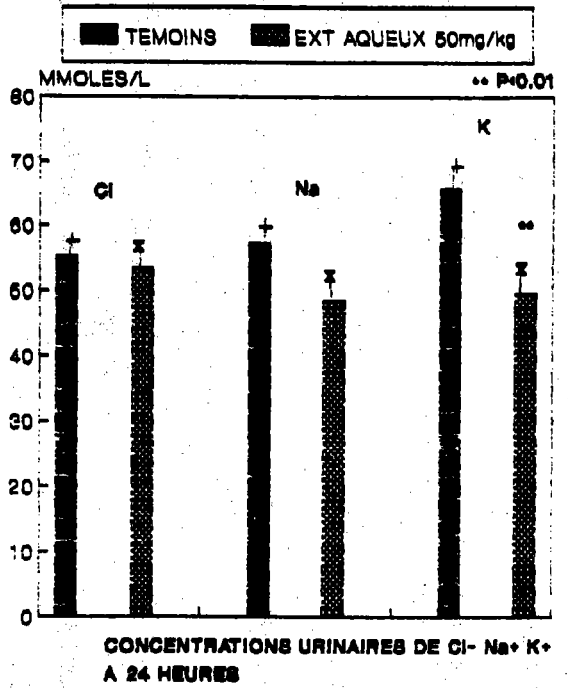
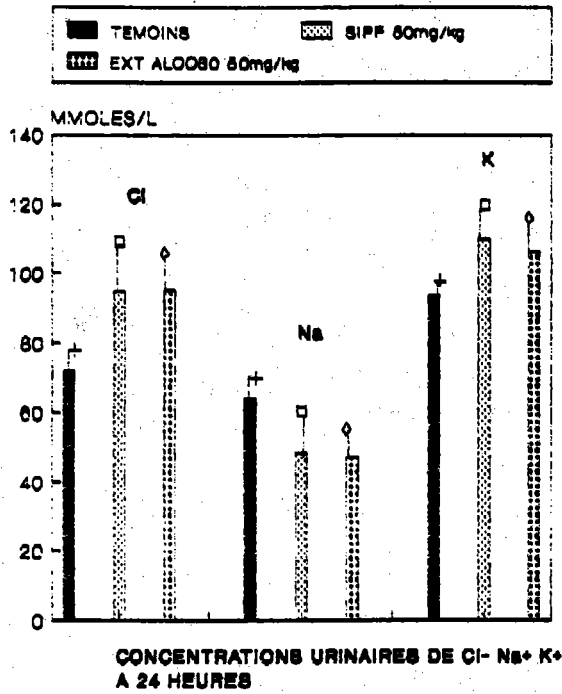


Figure 86 : Concentration urinaire 24 h. après l'administration de la busserole

IV - 6 - 3 DISCUSSION

L'extrait de *Busserole* sous forme de S. I. P. F. est actif aux doses de 10, 5 et 2,5 mg / kg sur la diurèse du rat. A la dose de 10 mg / kg, l'action est plus lente au début, modérée mais continue. A 5 mg / kg, l'effet est rapide, plus important et plus soutenu et à 2,5 mg / kg, la réponse diurétique est importante, rapide mais brève. En comparaison, la dose de 50 mg / kg d'extrait aqueux a une action d'importance voisine de celle obtenue avec la S. I. P. F., mais plus longue et plus soutenue.

A l'exception des doses toxiques, la *Busserole* ne modifie pas le pouvoir de concentration - dilution du rein après une surcharge hypotonique de NaCl intrapéritonéale.

L'extrait aqueux de *Busserole* est actif aux deux doses étudiées et plus particulièrement à 50 mg / kg. La valeur de 156 % est obtenue avec le calcul du rapport : Volume traité / Volume témoin \times 100 après 6 heures de relevés, alors que GUILLEREY (1982) avait obtenu 211 % avec un protocole légèrement différent.

Comme avec la recherche sur le *Sureau*, l'activité varie en fonction de la préparation de l'extrait végétal et surtout de la nature du solvant. En effet, à 50 mg / kg, la préparation aqueuse est active, alors que les deux extraits issus de macération alcoolique ne présentent aucun effet diurétique mais montrent même une rétention d'urine au début de l'étude. A 200 mg / kg, la différence est encore plus marquée, l'extrait aqueux reste actif alors que la S. I. P. F. ou l'extrait hydroalcoolique 30° sont toxiques.

Des urines très foncées, presque noires ont été observées chez les animaux traités avec la S. I. P. F. et l'extrait hydroalcoolique 30° à la dose de 200 mg / kg et à un degré moindre pour la dose de 50 mg / kg. Cette couleur pouvait être due, soit à l'hydrolyse de l'arbutoside incolore en hydroquinol qui serait rapidement oxydé en hydroquinone brune (PARIS et MOYSE 1971) et toxique à haute dose (STHAL et al. 1975), soit à une hémolyse ou une rhabdomyolyse aigue chez le rat après l'injection du produit. Trois rats ont été utilisés pour une nouvelle expérience, ils ont reçu 200 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F. et le dosage a été réalisé

sur les urines totales de 24 heures. L'absence d'hémoglobine et myoglobine dans ces urines prouve que la toxicité ne provient pas d'une hémolyse ou d'une rhabdomyolyse aigue.

Parmi ces trois rats, le premier est mort 14 jours après l'administration des 200 mg / kg de *Busserole* S.I.P.F., un autre n'avait pas repris de poids 4 semaines après l'étude et le dernier avait commencé de regrossir après 3 semaines seulement. La toxicité de cette dose entrainerait une insuffisance rénale aigue hyperkaliémique, avec une diminution importante des débits urinaires sodique et à un degré moindre du potassium. Il en résulte un rapport Na^+ / K^+ urinaire inférieur à la normale.

IV - 6-4 CONCLUSION

1) *Relation doses - effets d'une S.I.P.F. de Busserole :*

Une suspension intégrale de plante fraîche de *Busserole* est toxique à haute dose (200 mg / kg) inactive à 50 et 25 mg / kg et diurétique à 10, 5 et 2,5 mg / kg. L'action de la S. I. P. F. varie avec la posologie. Elle est lente, modérée et continue à 10 mg / kg ; plus rapide, importante et soutenue à 5 mg / kg et encore plus importante, rapide, mais plus brève à 2,5 mg / kg.

2) *Influence sur la toxicité :*

L'eau est un solvant qui extrait les principes actifs responsables de la diurèse sans dissoudre les substances responsables de la toxicité. Un extrait aqueux de *Busserole* aux doses de 50 et 200 mg / kg augmente les volumes et la vitesse d'élimination de l'urine chez le rat en présence d'une surcharge hydrique hypotonique de Na Cl. à 0,45 % par voie intrapéritonéale. Par contre, les extraits obtenus avec les solvants alcooliques présentent une action diurétique à faible dose et un effet toxique à forte dose.

Un extrait hydroalcoolique 30 ° de *Busserole* est inactif à 50 mg / kg et toxique à 200 mg / kg.

Les urines obtenues 24 heures après l'injection intrapéritonéale de la surcharge hypotonique ne sont ni diluées, ni concentrées, à l'exception de celles des animaux intoxiqués avec 200 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique. La toxicité provoque une insuffisance rénale aigüe avec hyperkaliurie, hyponatriurie.

L'action de la *Busserole* semblerait porter sur l'élimination de l'eau (moins de réabsorption) et du chlorure sans perturber l'élimination sodique.

Des variations ont été observées parmi les autres lots de rats traités avec les extraits de *Busserole* par rapport à leur propre groupe témoin respectif.

1 - La chlorémie est augmentée après l'injection de 5 mg / kg de S.I.P.F. ($P < 0,01$). Le rapport Na^+ / K^+ est faiblement inférieur à la valeur du témoin chez les animaux traités avec 5 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,05$).

2 - Une légère élévation du taux de Na^+ / K^+ a été observée chez le groupe traité avec 50 mg / kg d'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,05$).

3 - La natriémie diminue avec l'injection de 200 mg / kg de S. I. P. F. de *Busserole* ($P < 0,05$).

La kaliémie augmente chez les lots ayant reçu 200 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,01$).

Chez les animaux des lots recevant 200 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique 30°, le rapport Na^+ / K^+ est fortement diminué ($P < 0,001$ et $P < 0,01$, respectivement).

IV - 7 INFLUENCE DES DIURÉTIQUES SUR LES PARAMETRES SANGUINS - Étude des clairances -

Le sang est prélevé dans le sinus retroorbitaire du rat 24 heures après l'administration du traitement et 8 jours après l'expérimentation afin d'observer d'éventuelles modifications après l'injection des traitements.

IV - 7 - 1 FENOUIL

Les paramètres sanguins ont été dosés chez les différents groupes de rats traités avec une préparation à base de poudre de racine de *Fenouil* (voir chapitre IV - 5). Pour ces groupes de rats, le plasma, issu du prélèvement de 24 heures après l'injection des produits, renferme des concentrations ioniques (Cl^- , Na^+ , K^+) voisines de celles des lots témoins respectifs (fig. 87 et 88). Les concentrations en électrolyte du plasma prélevé huit jours après l'administration de s extraits de *Fenouil* sont comparables aux valeurs trouvées chez les témoins (fig. 89 et 90).

L'administration d'extrait de *Fenouil* aux doses croissantes de 25 à 200 mg / kg ne perturbe pas les concentrations plasmatiques de chlorure, sodium, potassium.

IV - 7 - 2 BUSSEROLE

IV - 7 - 2 - 1: Concentration plasmatique des électrolytes après 24 heures d'étude

Les concentrations plasmatiques de chlorure, sodium, potassium et le rapport Na^+ / K^+ ne diffèrent pas des valeurs obtenues chez les animaux témoins respectifs pour les lots traités avec 2,5 - 10 - 25 et 50 mg / kg de S. I. P. F. de *Busserole* (fig. 91 et 92).

La chlorémie subit une faible élévation 24 heures après le traitement avec 5 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,01$).

Le rapport Na^+ / K^+ ne varie que chez le lot de rats traité avec 5 mg / kg ($P < 0,05$) où il est un peu plus faible que chez le groupe témoin.

La natrémie subit une faible diminution ($P < 0,05$) après l'injection de 200 mg / kg de S.I.P.F. et la kaliémie augmente avec les traitements de 200 mg / kg de S.I.P.F. ou d'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,01$). le rapport Na^+ / K^+ est plus haut ($P < 0,05$) que la normale avec l'administration de 50 mg / kg d'extrait hydroalcoolique et diminue avec 200 mg / kg de S.I.P.F. ou d'extrait hydroalcoolique ($P < 0,001$) et ($P < 0,01$ respectivement).

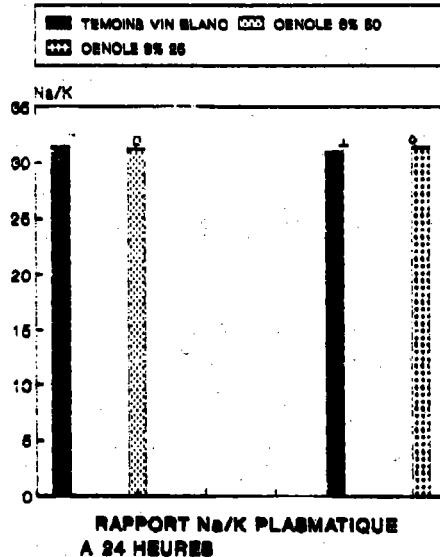
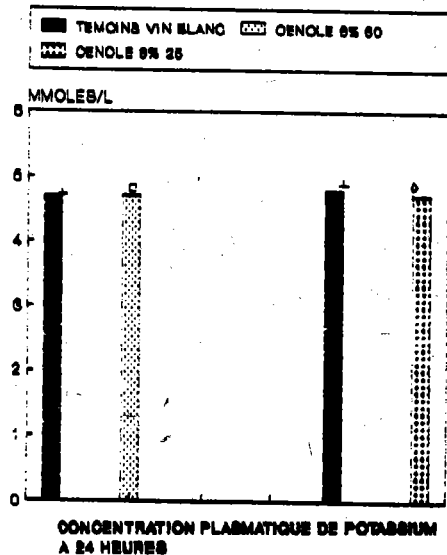
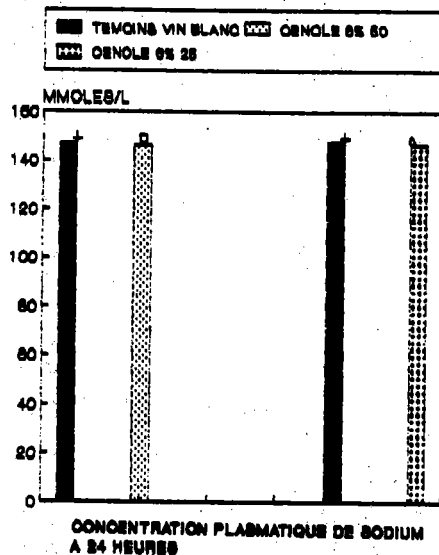
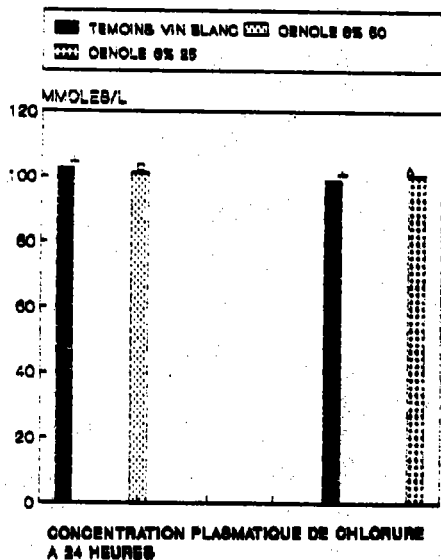


Figure 87a: Concentration PLASMATIQUE 24 h. après l'administration du fenouil

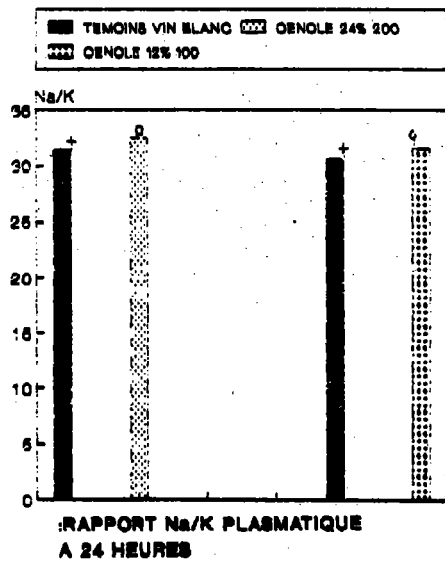
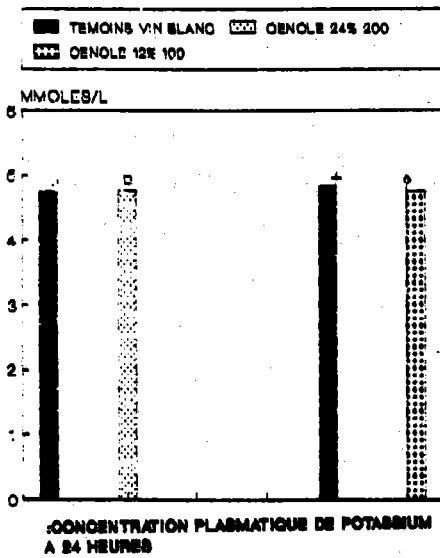
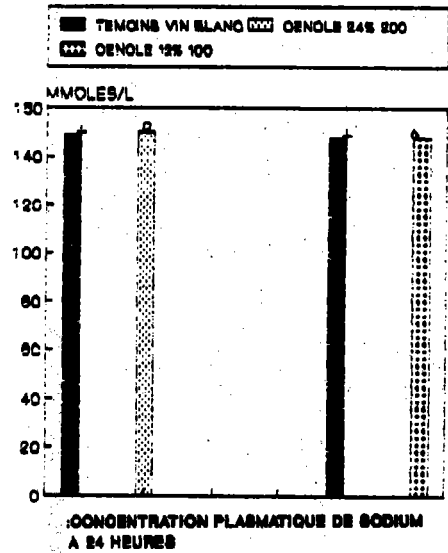
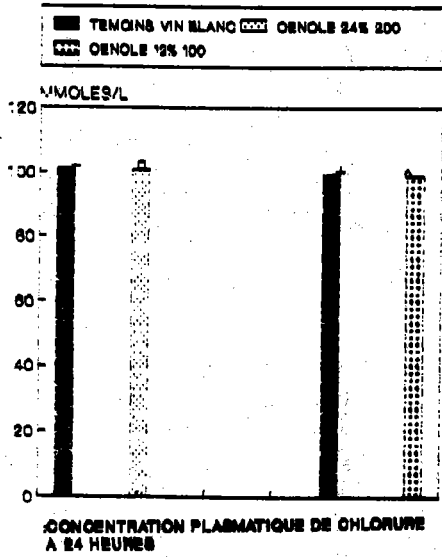


Figure 87b : Concentration PLASMATIQUE 24 h. après l'administration du fenouil

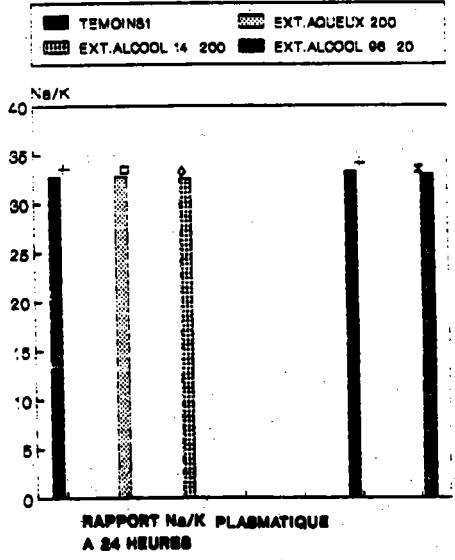
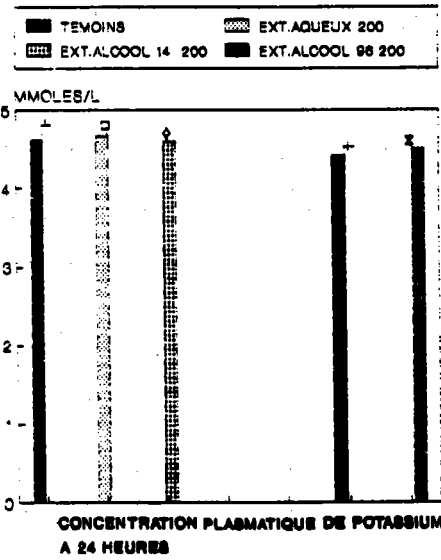
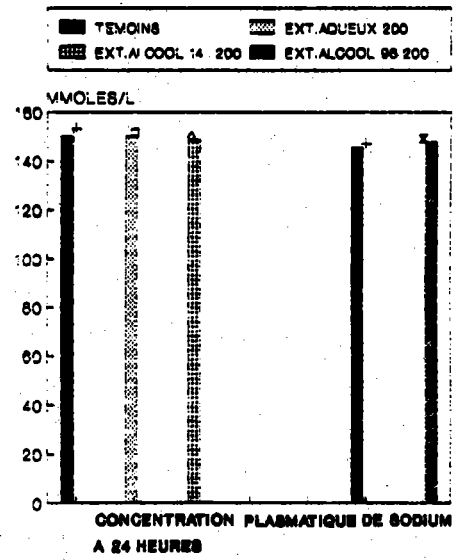
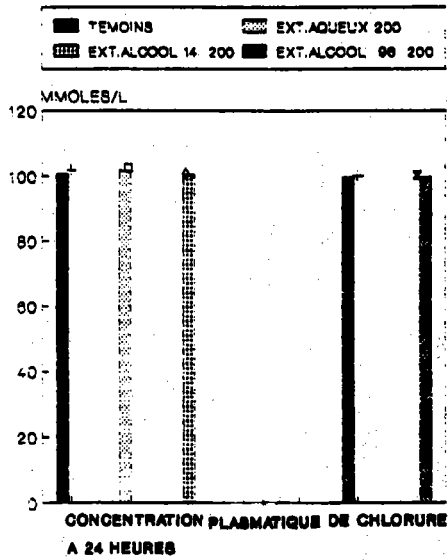


Figure 88 : Concentration PLASMATIQUE 24 h. après l'administration du fenouil

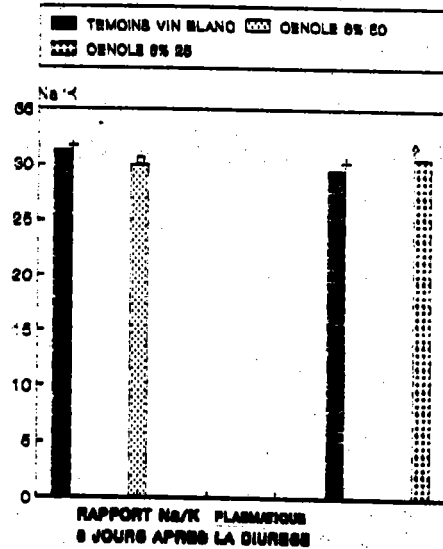
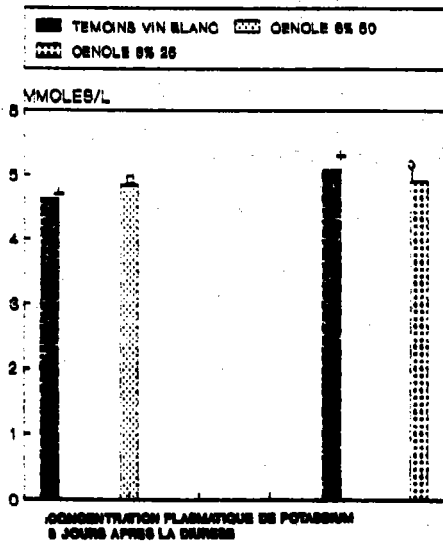
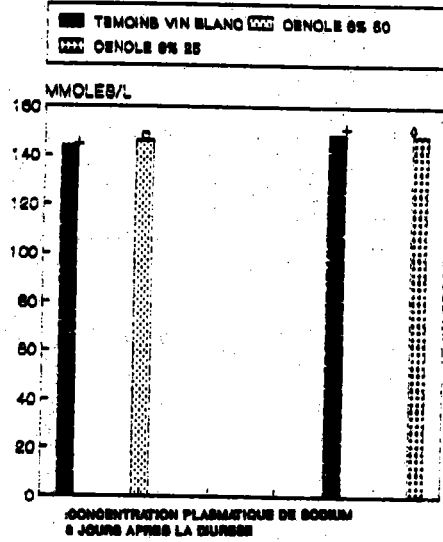
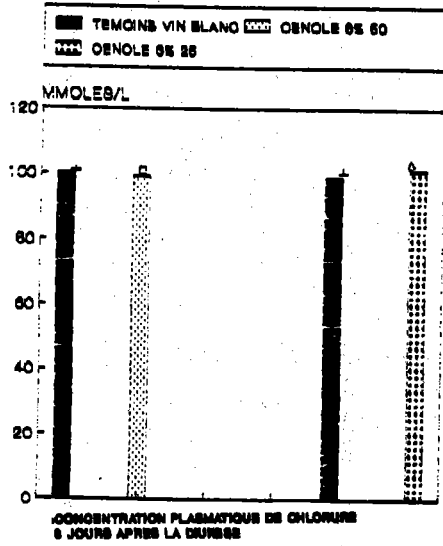


Figure 89 a : Concentration PLASMATIQUE 8 jours après l'administration du fenouil

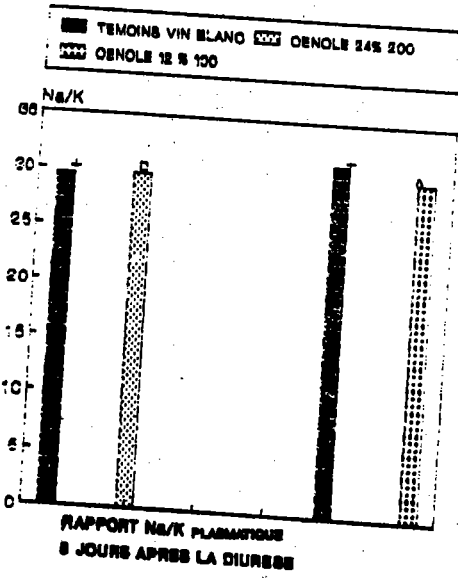
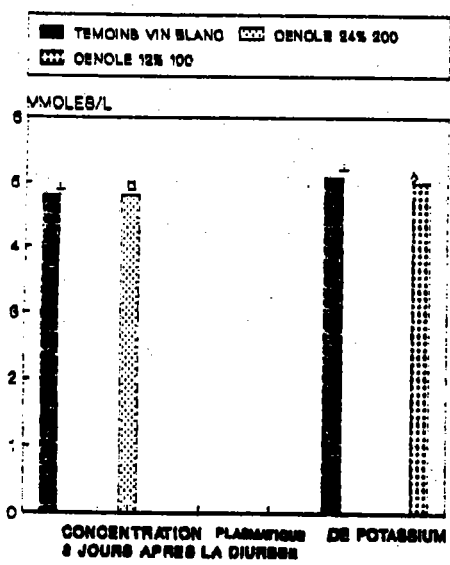
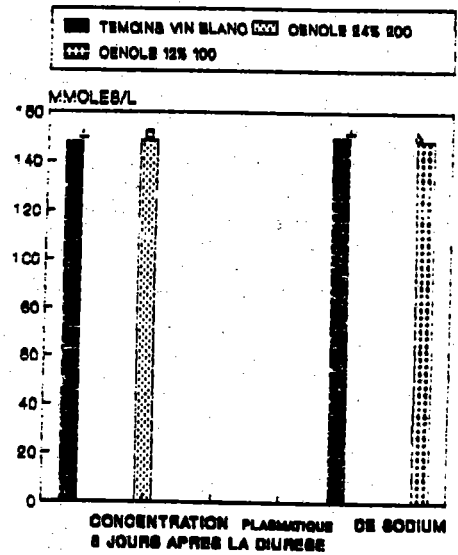
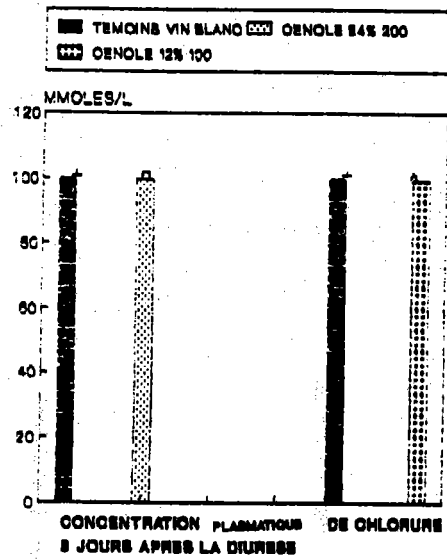


Figure 89 b : Concentration PLASMATIQUE 8 jours après l'administration du fenouil

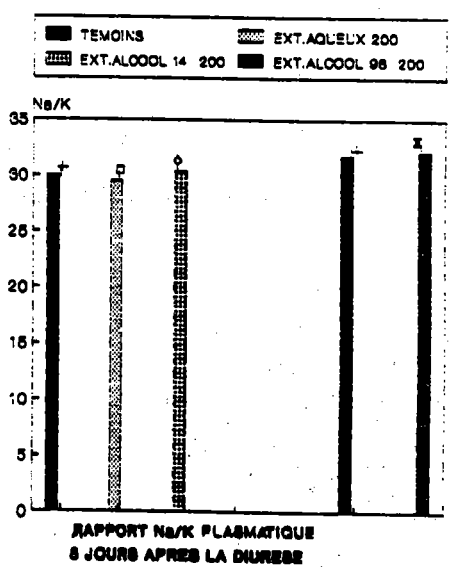
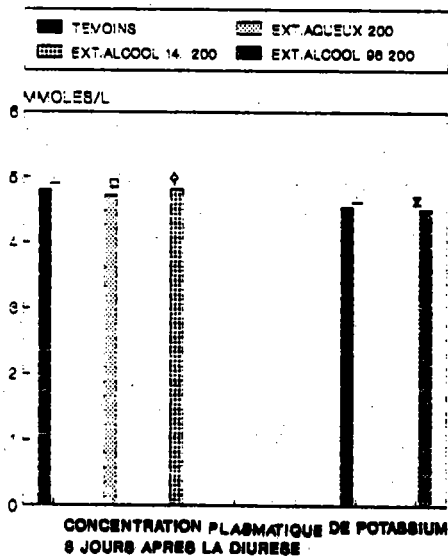
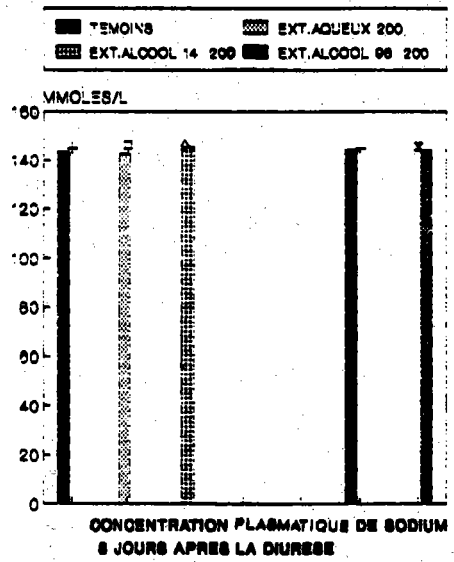
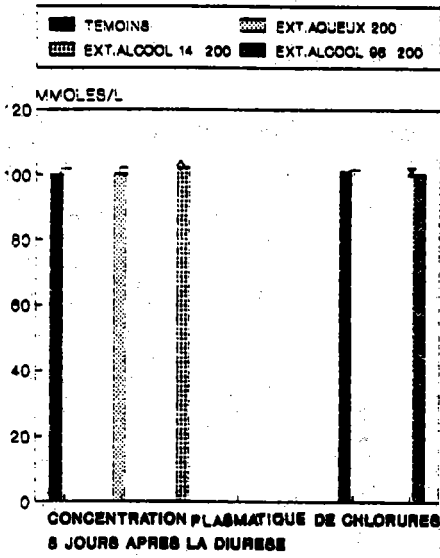


Figure 90 : Concentration PLASMATIQUE 8 jours après l'administration du fenouil

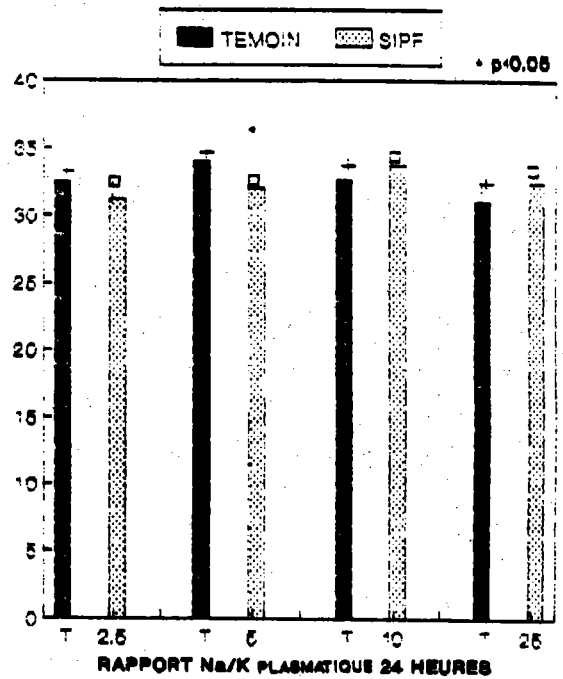
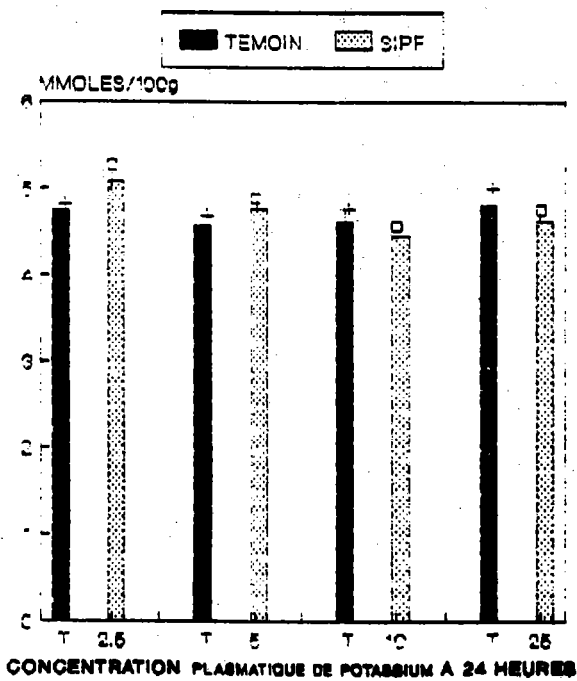
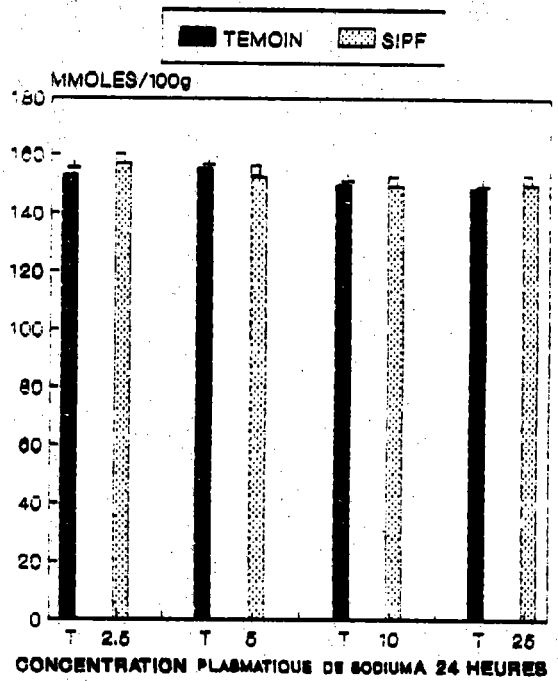
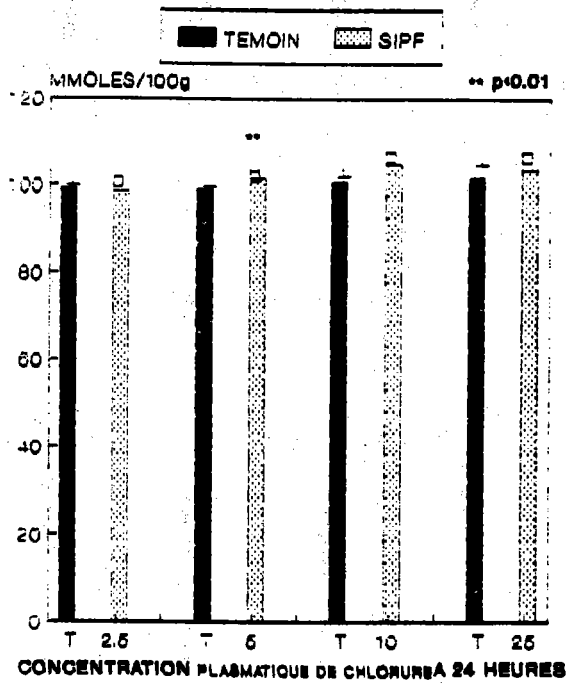


Figure 91 : Concentration PLASMATIQUE 24 h. après l'administration de la buccole

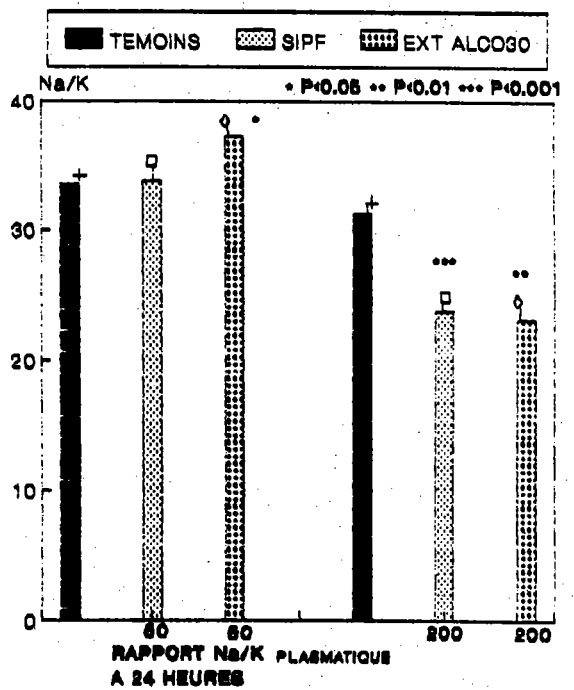
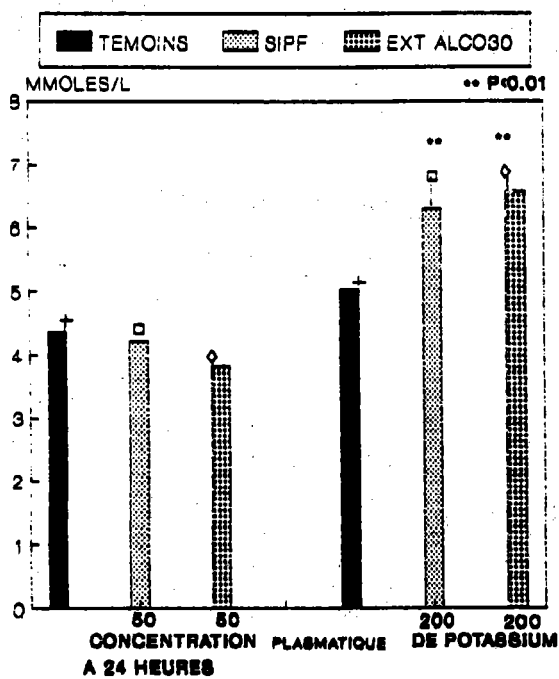
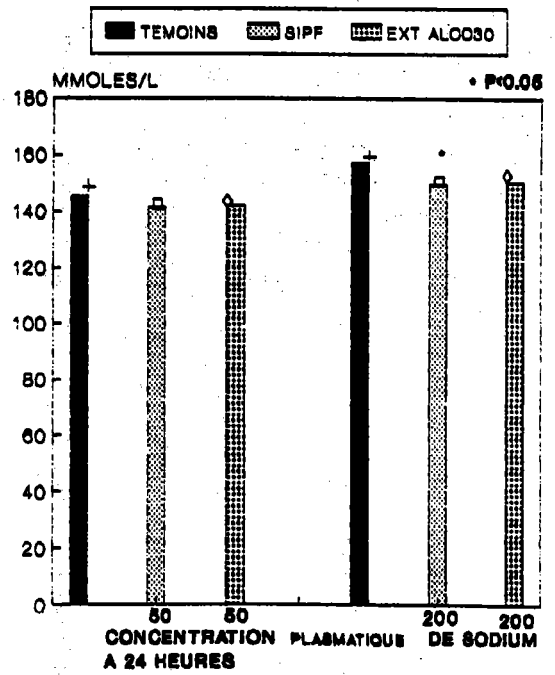
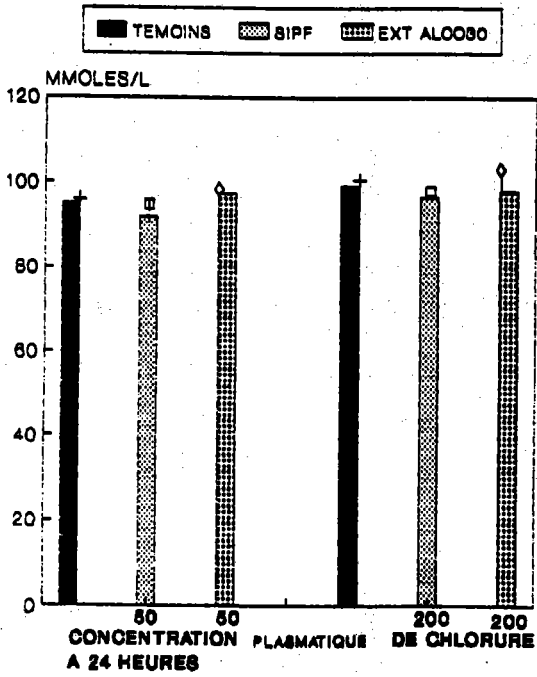


Figure 9 a : Concentration PLASMATIQUE 24 h. après l'administration

IV - 7 - 2 - 2 : Concentration plasmatique des électrolytes 8 jours après la diurèse

Les concentrations de chlorure, sodium, potassium et le rapport Na^+ / K^+ sont voisines des valeurs constatées chez les lots témoins correspondant après le traitement avec 5 et 50 mg / kg de S. I. P. F. ou de 50 mg / kg d'extrait hydroalcoolique 30° (fig. 93 et 94).

Quelques différences ont été observées chez les autres groupes par rapport à leur lot témoin respectif.

La chlorémie est supérieure à la valeur du lot témoin pour les animaux traités avec 10 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,01$).

La natrémie diminue légèrement 8 jours après l'injection de 2,5 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,05$), et augmente faiblement chez le groupe traité avec 200 mg / kg d'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,05$).

La kaliémie augmente légèrement 8 jours après l'injection de 10 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,05$) et le rapport Na^+ / K^+ diminue avec 25 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,05$).

IV - 7 - 2 - 3 : Osmolarité urinaire et plasmatique :

IV - 7 - 2 - 3 - 1 : Osmolarité urinaire

L'osmolarité a été mesurée dans les urines recueillies à 8 heures et à 24 heures de deux expérimentations. Le groupe traité avec 2,5 mg / kg de S.I.P.F. de *Busserole* et celui avec 200 mg / kg de S.I.P.F. ou d'extrait hydroalcoolique 30° de *Busserole* ainsi que leur témoin respectif.

- Une diminution du débit osmolaire est observée chez les deux lots traités mais plus particulièrement chez le groupe recevant 200 mg / kg de S.I.P.F. ($P < 0,05$) (fig. 95).

- Une augmentation de la concentration osmolaire est observée chez le lot traité avec l'extrait hydroalcoolique 30° ($P < 0,05$).

IV - 7 - 2 - 3 - 2 : Osmolarité plasmatique

L'osmolarité plasmatique a été mesurée chez les mêmes lots que l'osmolarité urinaire afin de permettre le calcul de clairance.

L'osmolarité plasmatique n'est pas modifiée par les traitements par rapport à la valeur des témoins respectifs 24 heures ou 8 jours après l'injection des extraits (fig. 96).

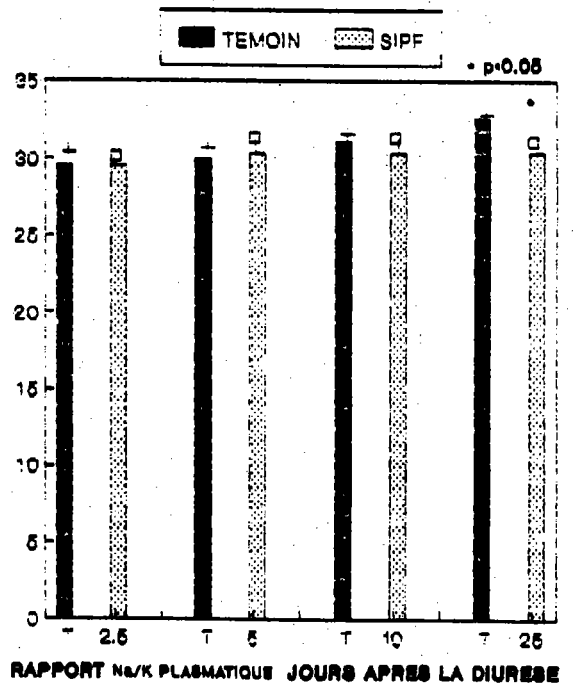
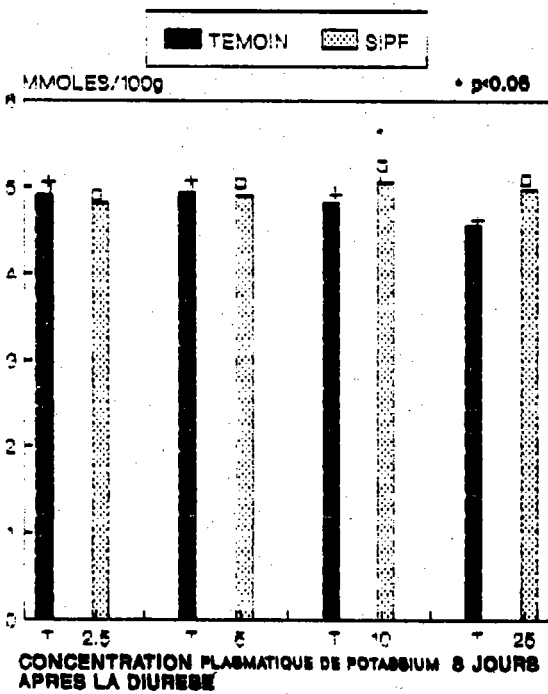
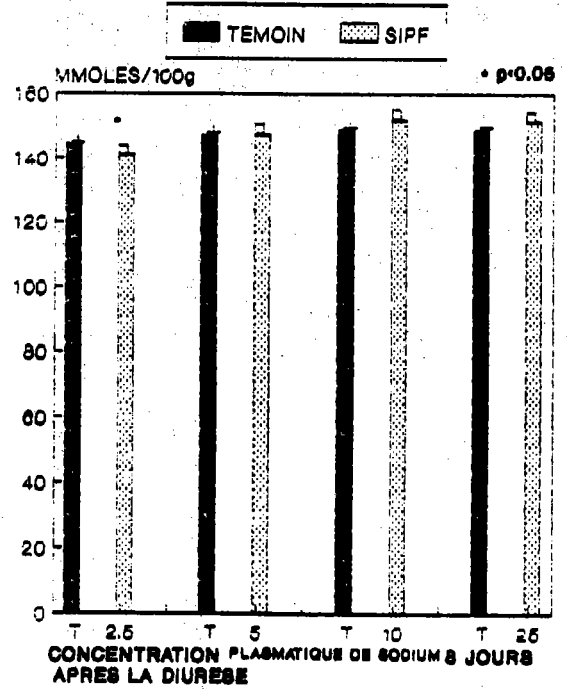
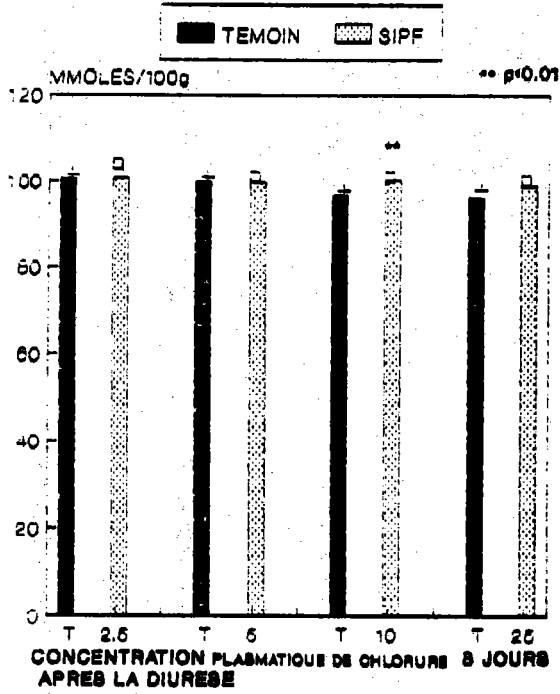


Figure 93 : Concentration PLASMATIQUE 8 jours après l'administration de la busserole

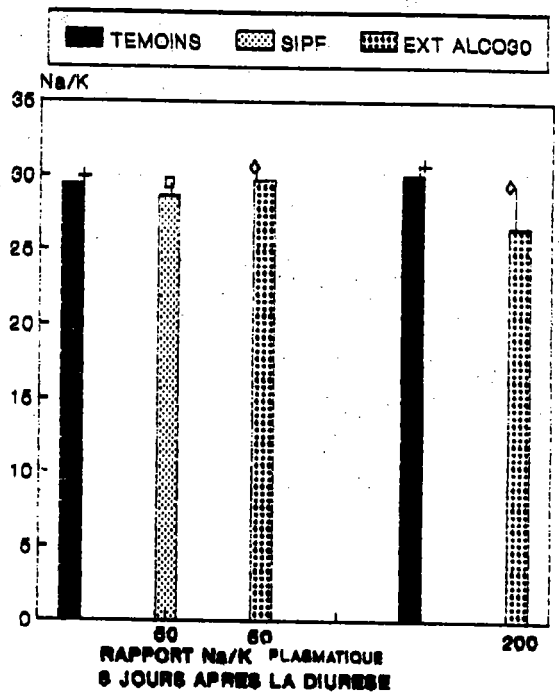
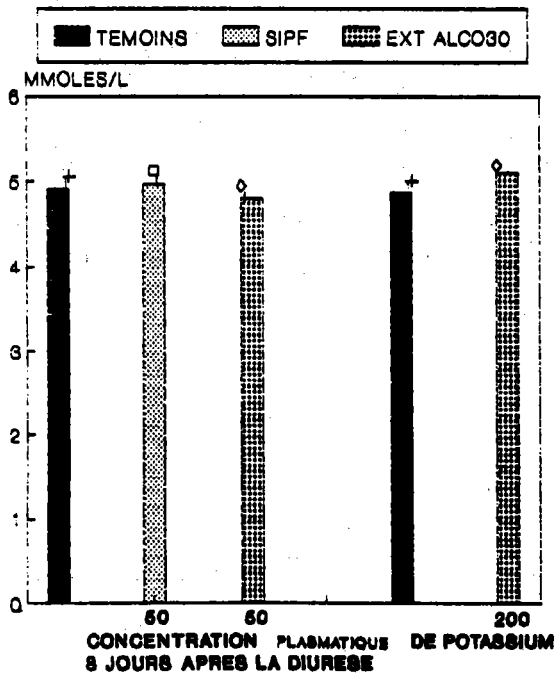
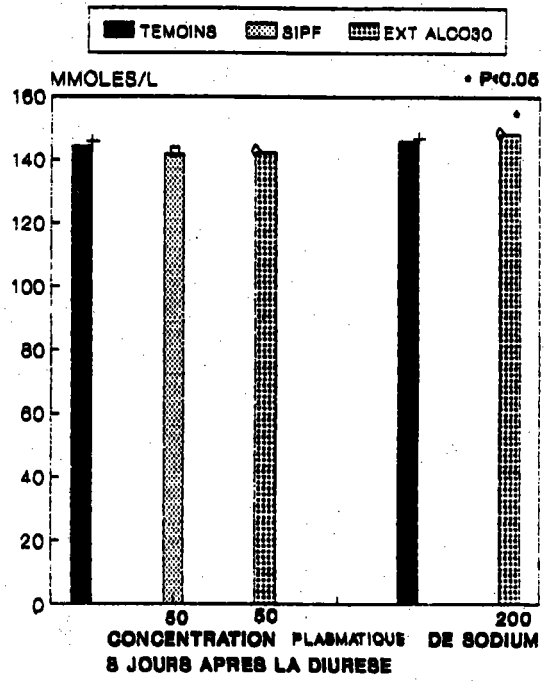
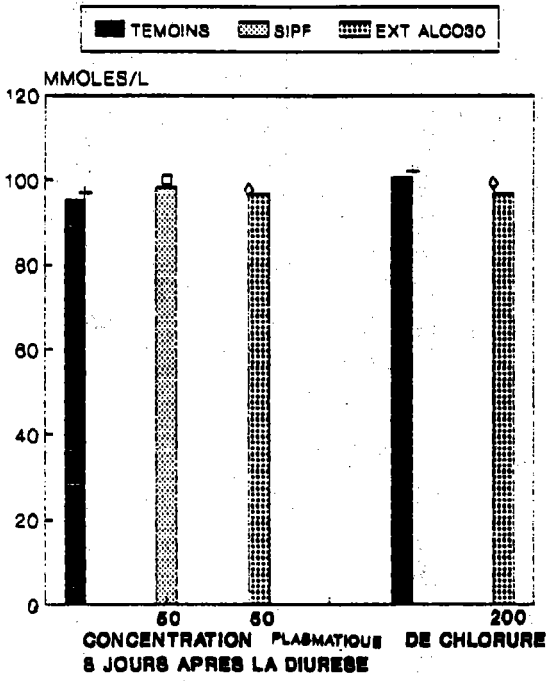


Figure 94 : Concentration PLASMATIQUE 8 jours après l'administration

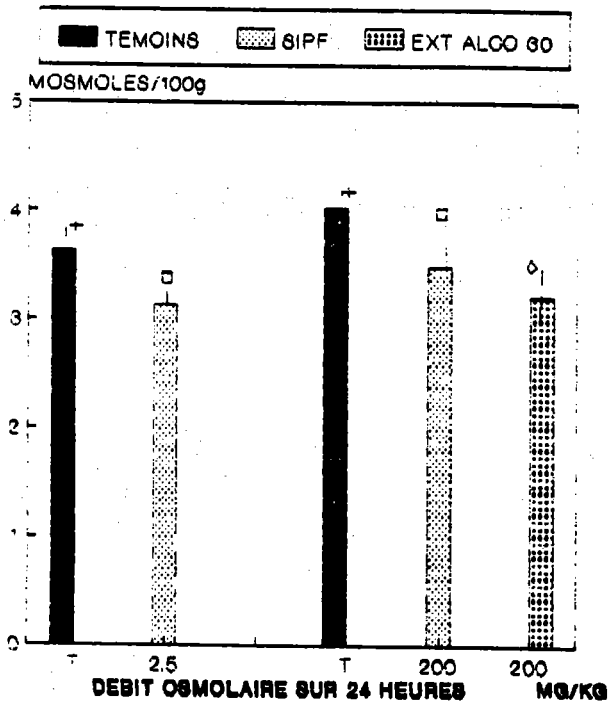
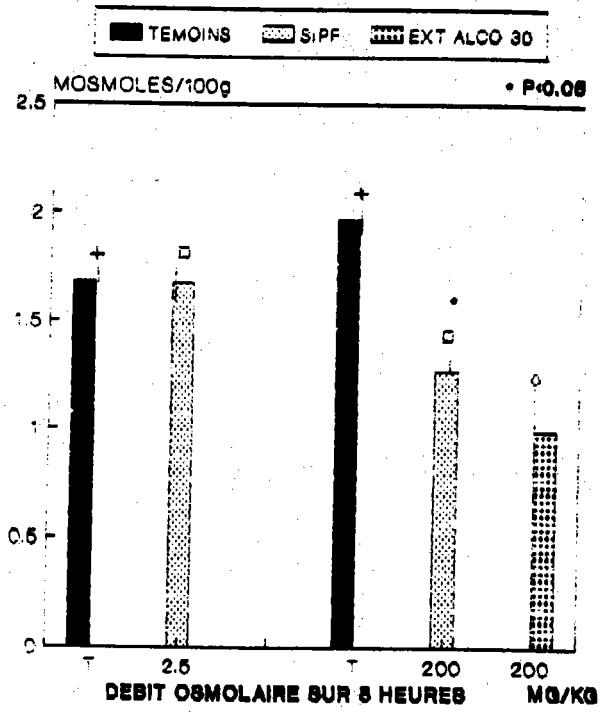


Figure 95 a: Excrétion urinaire après l'administration de la busserole

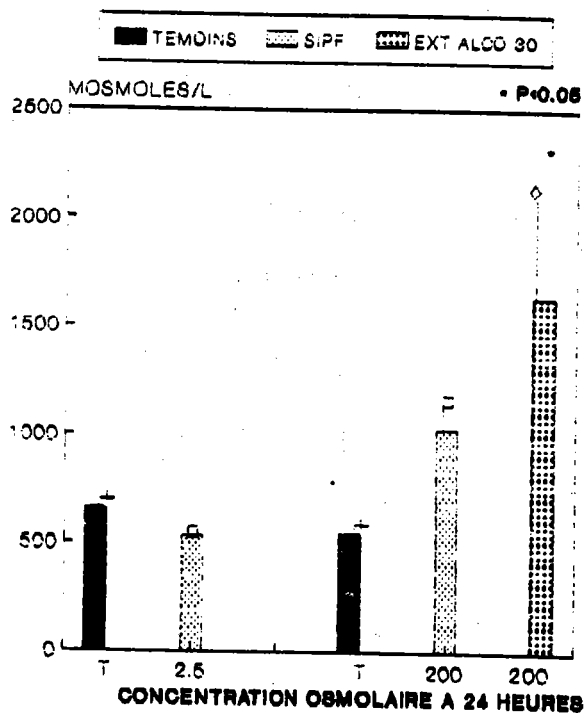
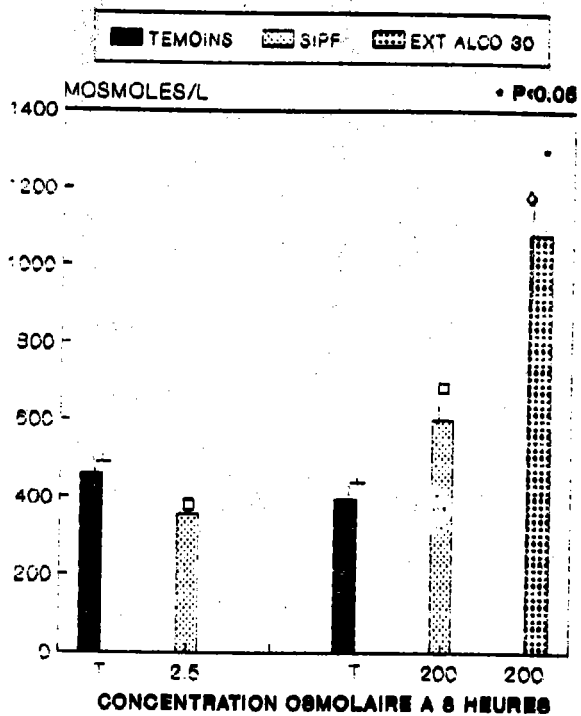


Figure 95 b: Concentration urinaire après l'administration de la busserole

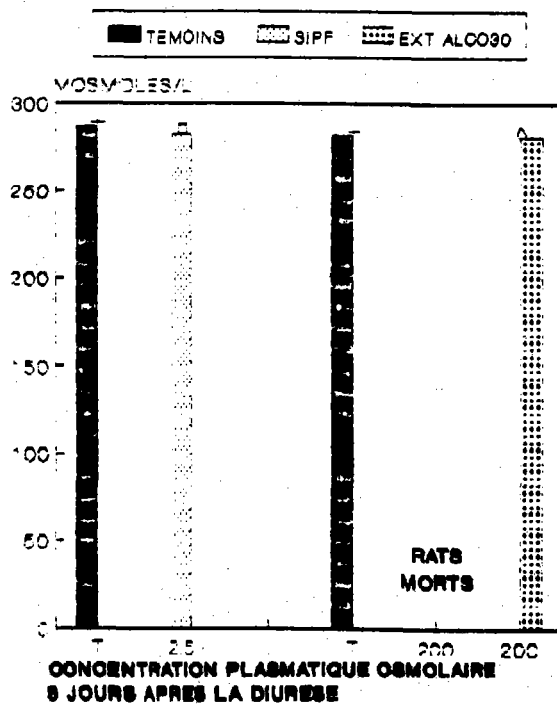
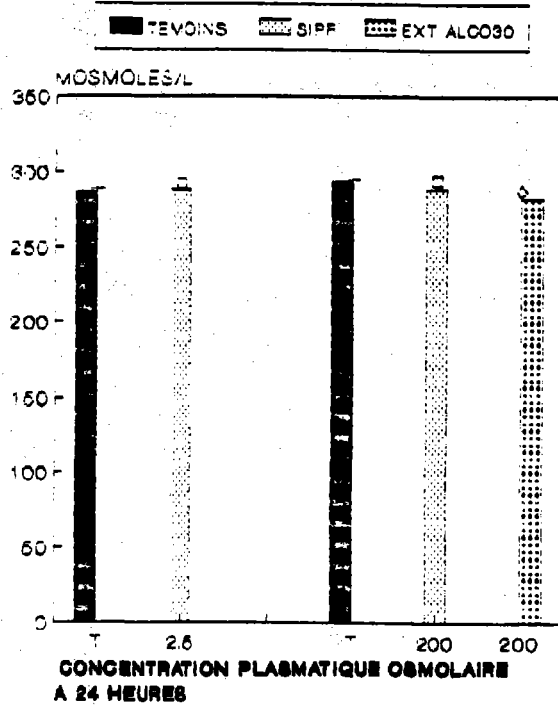


Figure 96 : Concentration PLASMATIQUE après l'administration

IV - 7 - 2 - 4 : Clairance osmotique et clairance de l'eau libre :

Des calculs ont été réalisés à partir des résultats de deux expérimentations différentes : 2,5 mg / kg de S.I.P.F. de *Busserole* du fait de son effet diurétique et l'étude de 200 mg / kg de S.I.P.F. ou d'extrait hydroalcoolique 30° pour sa toxicité.

Aucune variation n'a été observée entre les clairances osmolaires des animaux des lots traités et des lots témoins respectifs (*tableau 5*).

Les valeurs de clairance de l'eau libre observées pour ces expérimentations sont négatives, ce qui montre une tendance à l'antidiurèse 24 heures après l'injection de la surcharge hydrique avec ou sans produits. L'effet toxique de 200 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F. ou extrait hydroalcoolique 30° semble augmenter le pouvoir de concentration du rein, alors que la dose de 2,5 mg / kg de S. I. P. F. semble la diminuer ($P < 0,05$).

IV - 7 - 2 - 5 : Pourcentage d'élimination par rapport à l'apport ionique :

L'eau, le chlorure et le sodium sont très peu éliminés 8 et 24 heures après l'injection de 200 mg / kg de *Busserole* S. I. P. F. et d'extrait hydroalcoolique 30° par rapport au lot témoin ($P < 0,001$). Ces animaux sont en insuffisance rénale aïgue.

Les pourcentages d'eau et de chlorure par rapport à leur administration sont augmentés chez les animaux du lot traité avec 2,5 mg / kg de S. I. P. F. ($P < 0,05$) après 8 heures d'étude (*tableau 6*).

IV - 7 - 2 - 6 : Variation pondérale :

Le poids des rats mis à jeun pendant les 24 heures de l'expérimentation a été mesuré avant l'injection des produits et après les 24 heures d'étude. Les pertes de poids moyennes pour les animaux témoins des deux essais sont respectivement de 33,87 g et 31,75 g (*tableau 7*). Le groupe traité avec la S.I.P. F. à la dose de 2,5 mg / kg présente une perte de poids voisine de son lot témoin. La rétention d'eau, due à la dose de 200 mg / kg de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique 30° visualisée par les faibles volumes d'urine émise, et les temps d'élimination importants, est confirmée par une faible perte de poids ($P < 0,001$ et $P < 0,01$).

Tableau 5

Clairance osmotique et clairance de l'eau libre à 24 heures
 (moyenne \pm écart type (écart réduit) ml / 24 h)

* P < 0,05

Traitement	n	Clairance osmolaire	Clairance de l'eau libre
Témoin NaCl 0,45 %	8	12,75 \pm 2,04 (0,72)	- 7,19 \pm 1,64 (0,58)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg/kg	10	10,89 \pm 2,78 (0,88)	* - 4,97 \pm 1,74 (0,55)
Témoin NaCl 0,45 %	4	13,72 \pm 1,12 (0,56)	- 6,29 \pm 1,54 (0,77)
Busserole S. I. P. F. 200 mg/kg	5	12,13 \pm 3,93 (1,76)	- 8,73 \pm 3,71 (1,66)
Busserole extrait hydroalcoolique 30° 200 mg/kg	5	11,10 \pm 2,50 (1,25)	- 8,73 \pm 1,84 (0,92)

Tableau 6

Pourcentage d'élimination par rapport à l'apport
(moyenne \pm écart type (écart réduit))

* P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoïn NaCl 0,45 %	8	74,9 \pm 14,4 (5,1)	31,4 \pm 10,7 (3,8)	69,7 \pm 17,3 (6,1)	111,1 \pm 17,3 (6,1)	97,4 \pm 17,5 (6,2)	130,0 \pm 25,5 (9,0)
Busserole SIPF 2,5 mg / kg	10	95,2 * \pm 20,5 (6,5)	47,9 \pm 26,2 (8,3)	94,4 * \pm 27,8 (8,8)	118,4 \pm 25,9 (8,2)	86,8 \pm 36,0 (11,4)	124,9 \pm 41,1 (13,0)
Témoïn NaCl 0,45 %	4	102,1 \pm 12,0 (6,0)	48,0 \pm 3,2 (1,6)	86,6 \pm 9,0 (4,5)	148,4 \pm 16,0 (8,0)	118,5 \pm 17,2 (8,6)	146,5 \pm 20,4 (10,2)
Busserole SIPF 200 mg / kg	5	43,7 *** \pm 14,3 (6,4)	8,5 *** \pm 6,0 (2,7)	27,5 *** \pm 13,6 (6,1)	67,9 *** \pm 10,5 (4,7)	10,9 *** \pm 6,7 (3,0)	57,2 *** \pm 20,1 (9,0)
Busserole Extrait hydroalcoolique 30° 200 mg / kg	5	26,0 ** \pm 26,4 (11,8)	4,3 *** \pm 2,9 (1,3)	20,9 *** \pm 19,7 (8,8)	57,4 *** \pm 25,5 (11,4)	7,0 *** \pm 2,7 (1,2)	57,0 *** \pm 23,0 (10,3)

Tableau 7

Variation pondérale à 24 heures
(moyenne \pm écart type (écart réduit)) g

**** P < 0,01**

***** P < 0,001**

Traitement	n	Perte de poids
Témoin NaCl 0,45 %	8	33,87 \pm 3,14 (1,11)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg/kg	10	30,30 \pm 4,42 (1,40)
Témoin NaCl 0,45 %	4	31,75 \pm 5,96 (0,56)
Busserole S. I. P. F. 200 mg/kg	5	12,80 \pm 4,25 (1,90) ***
Busserole Extrait hydroalcoolique 30° 200 mg/kg	5	12,40 \pm 6,26 (2,8) **

IV - 7 - 2 - 7 : CONCLUSION :

1) - Les concentrations plasmatiques d'électrolyte varient légèrement après l'administration de certaines doses de *Busserole* sans que les valeurs ne soient pathologiques.

2) - L'osmolarité urinaire des groupes traités avec 200 mg / kg, n'est pas, ou très peu, modifiée. Il se pourrait donc qu'il existe des substances osmotiquement actives à concentration élevée dans les urines.

3) - Les clairances osmolaires des animaux des lots traités ou témoins sont voisines pour les trois expérimentations choisies. Ce qui confirme le fait que la *Busserole* n'influence pas le pouvoir de concentration - dilution du rein.

La clairance de l'eau libre calculée sur 24 heures est très faiblement négative pour tous les rats. Le rein semble être revenu au niveau d'équilibre après l'excrétion de la surcharge. En effet, la surcharge est éliminée durant les 12 premières heures.

4) - Les animaux des lots témoins semblent éliminer le chlorure plus rapidement que le sodium après 8 heures et un peu plus lentement que l'eau. A 24 heures, ces rats recevant la surcharge seule, ont éliminé tous les apports (eau, chlorure et sodium) et même un peu plus.

Les animaux des lots traités avec 200 mg / kg de *Busserole* sous forme de S. I. P. F. ou d'extrait hydroalcoolique 30 ° ont très peu éliminé de sodium et de chlorure après 24 heures d'étude. La rétention de l'eau et des ions est le signe d'une insuffisance rénale aigue. Il semblerait que le sodium soit retenu et le potassium éliminé de façon importante lors de l'intoxication.

Les rats traités avec 2,5 mg / kg de S. I. P. F., éliminent plus rapidement l'eau et le chlorure que les animaux témoins mais le sodium est éliminé de façon identique après 8 heures d'étude. A 24 heures, la totalité de la surcharge hydrique et des ions est éliminée. Le pourcentage d'élimination est même légèrement supérieur à 100 %, comme le montre la clairance de l'eau libre qui est très faiblement négative.

5) - Les rats ayant reçu la S. I. P. F. active (2,5 mg / kg) ne perdent pas plus de poids que les animaux témoins malgré l'élimination plus importante d'eau. Les lots traités avec 200 mg / kg de S. I. P. F. ou de l'extrait hydroalcoolique 30 ° perdent peu de poids, ce qui est compatible avec la rétention d'eau due à la toxicité rénale des traitements.

Les concentrations de chlorure, sodium, potassium et le rapport Na^+ / K^+ sont voisines des valeurs constatées chez les lots témoins correspondant après le traitement avec 5 et 50 mg / kg de S. I. P. F. ou de 50 mg / kg d'extrait hydroalcoolique 30 °.

CHAPITRE V



**INFLUENCE DE L'APPORT IONIQUE
ET DES FLAVONOÏDES
SUR LA DIURÈSE DU RAT**

V INFLUENCE DE L'APPORT IONIQUE ET DES FLAVONOÏDES SUR LA DIURÈSE DU RAT

Ce chapitre permet de mettre en évidence une éventuelle relation entre l'activité pharmacologique et la concentration ionique ou la présence de flavonoïdes dans les extraits végétaux. En effet, l'activité diurétique des végétaux *Sambucus nigra* L., *Viola odorata* L., *Ononis spinosa* L. peut être attribuée aux sels de potassium ou aux composés flavonoïdes (REBUelta et al. 1981, 1983 (a) (b) et l'élimination urinaire des ions, et plus particulièrement du sodium peuvent dépendre de l'apport de potassium (BRENSILVER et al. 1985). Il est donc indispensable de connaître les concentrations ioniques et de rechercher la présence de flavonoïdes dans les extraits végétaux administrés à l'animal.

Une dose de 0,42 ml / kg de vin blanc à 14° a été administrée dans une surcharge hydrique hypertonique de NaCl 2,45 % (5ml / 100 g) par voie intrapéritonéale afin d'observer l'élimination urinaire après un apport ionique de sodium et de chlorure important.

V - 1 MESURE DES CONCENTRATIONS IONIQUES ET RECHERCHE DES FLAVONOÏDES DANS LES EXTRAITS VÉGÉTAUX

V - 1-1 : MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les concentrations de chlorure, sodium et potassium sont dosées dans les préparations végétales injectées selon les méthodes décrites dans le chapitre IV 2 - 2.

La présence de flavonoïde est recherchée en réalisant une chromatographie sur couche mince. Le lyophilisat végétal correspond à 250 mg

de plante sèche est mis en contact avec 5 ml d'hexane. Après une agitation de 15 minutes environ, la solution est centrifugée 10 minutes à 1 500 x g. L'hexane est alors éliminé sous pression réduite et l'extrait, débarrassé d'hexane est mis en contact avec 5 ml de méthanol. La chromatographie est réalisée avec un dépôt de 10 µl du surnageant de cette préparation.

Le solvant de migration est constitué par le mélange suivant :

- Ethyl acétate	100
- Acide formique	11
- Acide acétique	11
- Eau	27

La révélation de la chromatographie est effectuée avec le réactif de Neu et sa lecture est faite sous Ultra Violet à 360 - 365 nm.

V - 1- 2 : RESULTATS

V - 1- 2 - 1 : Composition ionique des solutions injectées :

Les compositions ioniques des extraits et des solvants sont présentés dans le tableau 8.

Le taux de sodium et de chlorure sont voisins pour la majorité des traitements administrés aux rats et proches des concentrations renfermées dans la surcharge hypotonique de NaCl 0,45 %. Le taux maximum de potassium obtenu parmi les produits augmentant la diurèse est égal à 1,75 mmol / l. Il est renfermé dans un œnolé à la dose de 0,42 ml / kg poids corporel.

V - 1- 2 - 2 : Recherche chromatographique des flavonoïdes :

Les résultats montrent la présence de flavonoïdes dans l'extrait d'*Orthosiphon*, les trois préparations de *Sureau* et les trois différentes formes de *Busserole* (fig. 97). La *Piloselle* et la racine de *Fenouil* ne semblent pas renfermer de flavonoïdes à ce niveau de détection.

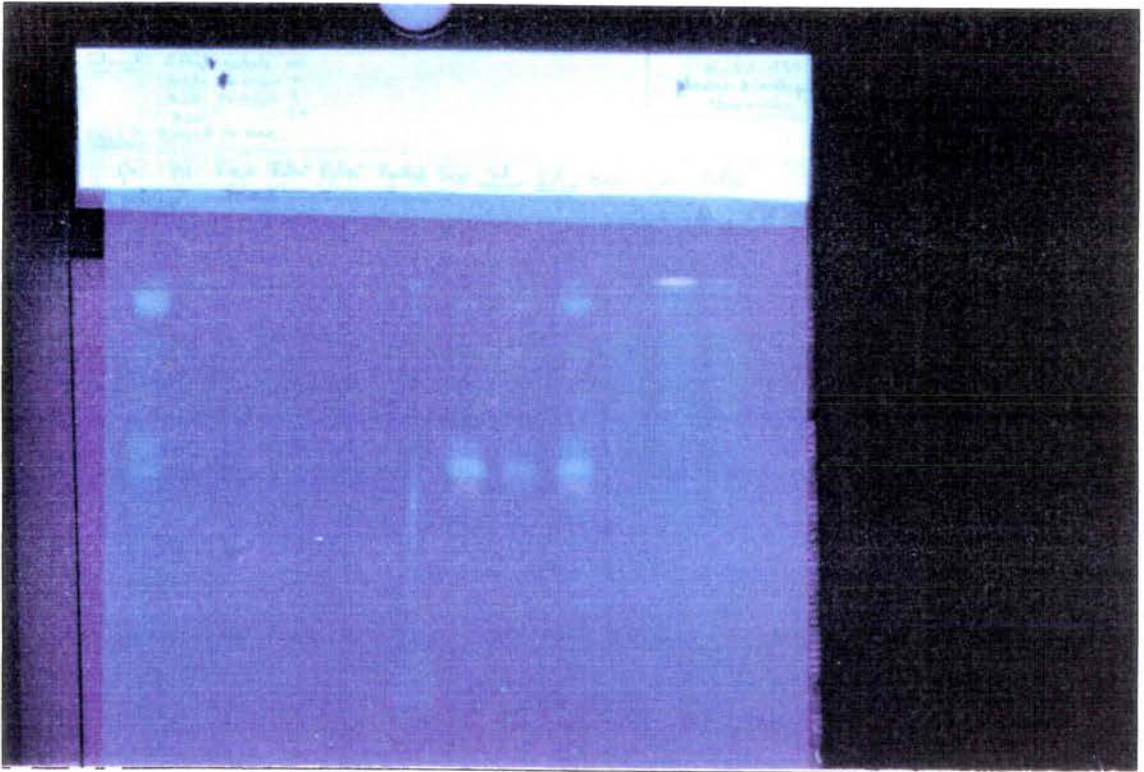
Tableau 8

Composition ionique des solutions injectées

TRAITEMENT Produit dilué dans la surcharge hypotonique Nacl 0,45 % (5 ml / 100 g rat)		Cl ⁻ m mol / l (mmol / 100 g rat)	Na ⁺ m mol / l (mmol / 100 g rat)	K ⁺ m mol / l (mmol / 100 g rat)
Nacl 0,45 %		77,0 (0,385)	77,0 (0,385)	0 (0)
Vin blanc 14°	0,42 ml / kg	77,0 (0,385)	75,5 (0,377)	0,45 (0,002)
Vin blanc 14°	4,20 ml / kg	63,0 (0,317)	62,5 (0,313)	3,60 (0,018)
Alcool 14°	0,42 ml / kg	77,0 (0,385)	76,0 (0,380)	1,65 (0,008)
KN 03	1,75 mmol / l	76,0 (0,380)	76,0 (0,380)	1,75 (0,009)
<u>ORTHOSIPHON</u>	50 mg / kg	77,0 (0,385)	76,5 (0,383)	0,25 (0,001)
<u>PILOSELLE</u>	50 mg / kg →	77,0 (0,385)	77,0 (0,385)	0,05 (< 0,001)
	200 mg / kg →	78,0 (0,390)	77,5 (0,385)	0,15 (< 0,05)
<u>SUREAU 50 mg / kg</u>				
Extrait aqueux	→	76,0 (0,380)	76,5 (0,383)	0,45 (0,002)
Extrait alcoolique 60° A sans centrifugation	→	76,0 (0,380)	73,5 (0,367)	0,30 (0,002)
Extrait alcoolique 60° B avec centrifugation	→	76,0 (0,380)	78,0 (0,390)	1,00 (0,005)
<u>FENOUIL</u>	Extrait aqueux →	76,0 (0,380)	74,5 (0,373)	1,05 (0,005)
200 mg / kg 0,42 ml / kg	Extrait hydroalcoolique 14° →	77,0 (0,385)	74,5 (0,373)	1,05 (0,005)
	Extrait alcoolique 96° →	77,5 (0,368)	71,5 (0,358)	0
	Œnolé 24 % →	79,0 (0,395)	77,0 (0,385)	1,75 (0,09)
100 mg / kg 0,42 ml / kg	Œnolé 12 % →	77,0 (0,385)	79,0 (0,395)	0,90 (0,005)
50 mg / kg 0,42 ml / kg	Œnolé 6 % →	77,0 (0,385)	78,5 (0,393)	0,60 (0,003)
25 mg / kg 0,42 ml / kg	Œnolé 3 % →	77,0 (0,385)	78,0 (0,340)	0,50 (0,003)

TRAITEMENT Produit dilué dans la surcharge hypotonique NaCl 0,45 % (5 ml / 100 g rat)		Cl - m mol / l (mmol / 100 g rat)	Na + m mol / l (mmol / 100 g rat)	K + m mol / l (mmol / 100 g rat)
<u>BUSSEROLE</u>				
Extrait aqueux (nébulisat commerce)	50 mg / kg →	76,0 (0,380)	76,5 (0,383)	0
	200 mg / kg →	77,0 (0,385)	75,5 (0,378)	0,10 (< 0,001)
	2,5 mg / kg →	77,0 (0,385)	78,5 (0,393)	0
	5 mg / kg →	77,0 (0,385)	78,5 (0,393)	0
SIPF	10 mg / kg →	77,0 (0,368)	78,5 (0,393)	0,10 (< 0,001)
	25 mg / kg →	76,5 (0,382)	79 (0,395)	0,60 (< 0,003)
	50 mg / kg →	77,0 (0,385)	78,5 (0,393)	1,30 (< 0,001)
	200 mg / kg →	84,0 (0,420)	70,0 (0,350)	4,90 (0,025)
Extrait alcoolique 30°	50 mg / kg →	77,5 (0,368)	78 (0,340)	1,10 (0,005)
	200 mg / kg →	94,5 (0,473)	71,0 (0,355)	5,25 (0,026)
<u>ORTHOSIPHON</u>				
50 mg / kg sans surcharge 2 ml / kg de NaCl 9‰		153,0 (0,306)	143,5 (0,287)	6,25 (0,013)
NaCl 2,45 % 5 ml / 100 g		418,0 (2,09)	418,0 (2,09)	0

Figure 97



V - 2 **ESSAIS PHARMACOLOGIQUES**

V - 2-1 : **PROTOCOLE**

Le taux maximum de 1,75 mmol / l observé dans les extraits végétaux actifs sur la diurèse du rat a été reconstitué sous forme de nitrate de potassium (KNO_3) puis testé sur l'animal en présence d'une surcharge hydrique hypotonique.

Un apport important en ions sodium et chlorure a été réalisé. Le lot de rats a donc reçu 0,42 ml / kg de vin blanc à 14° dilué dans une surcharge hydrique hypertonique de NaCl 2,45 % sous le volume habituel de 5ml / 100 g. Le groupe témoin de cette expérimentation reçoit du vin blanc à 14° sous le volume de 0,42 ml / kg dans la surcharge hypotonique de NaCl 0,45 % (5 ml / 100 g). Les trois groupes sont donc les suivants :

- Groupe 1 (n = 5) Vin blanc à 14° 0,42 ml / kg dans surcharge hypotonique
- Groupe 2 (n = 5) KNO_3 1,75 mmol / l
- Groupe 3 (n = 5) Vin blanc 14° 0,42 ml / kg dans une surcharge hydrique hypertonique de NaCl 2,45 % (5 ml / 100 g)

V - 2 - 2 : **RESULTATS**

V - 2 - 2 - 1 : **Volume urinaire:**

Les volumes urinaires mesurés pendant les 8 heures d'étude, puis à 24 heures sont voisins pour les trois lots (*fig. 98*).

V - 2 - 2 - 2 : **Temps d'élimination:**

Le temps d'élimination de la moitié de la surcharge hydrique hypo ou hyper tonique (2,5 ml / 100 g) est légèrement augmenté chez le lot recevant le sel de potassium et faiblement diminué chez les animaux traités avec la surcharge hypertonique (*fig. 99*).

Le temps d'élimination de la totalité de la surcharge (5 ml / 100 g) est proche pour les trois groupes de rats.

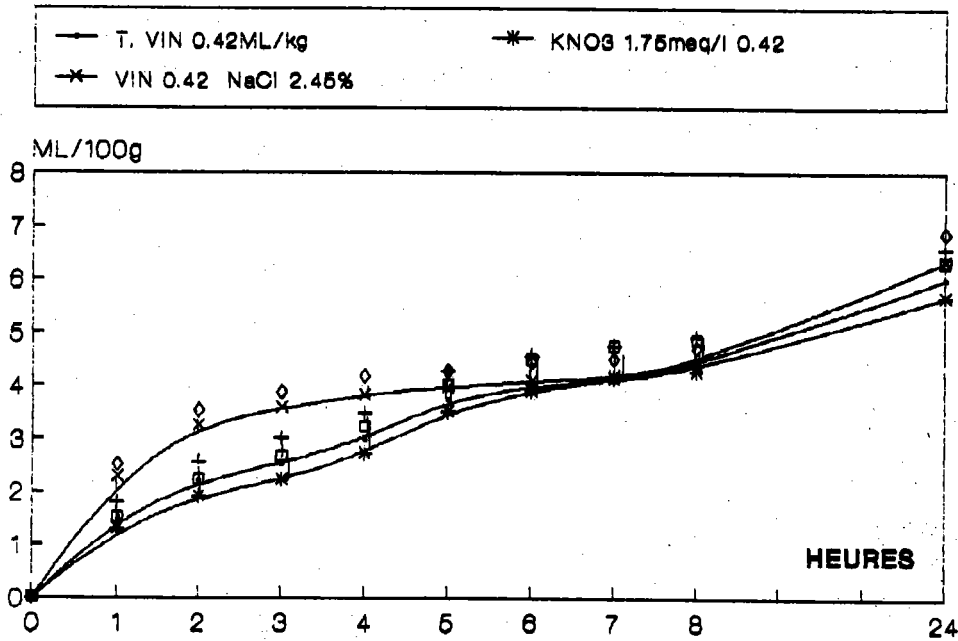


Figure 98 : ACTION DE L'APPORT IONIQUE SUR LA DIURESE DU RAT

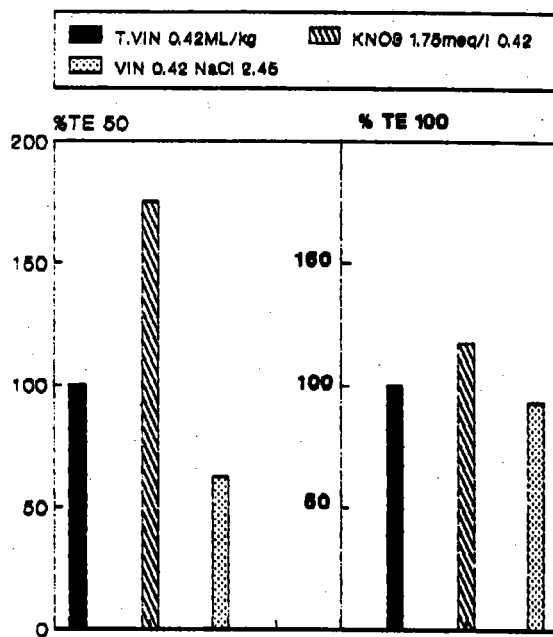


Figure 99 : TEMPS D'ELIMINATION DE LA SURCHARGE HYDRIQUE

V - 2 - 2 - 3 : Excrétion urinaire d'électrolytes :

Les débits et les concentrations ioniques des urines recueillies chez le lot (2) traité avec le nitrate de potassium sont voisins de ceux du groupe témoin (1). Les p H urinaires sont proches pour tous les rats (≈ 9).

Le groupe recevant la surcharge hypertonique présente des débits et des taux ioniques très élevés dans les urines recueillies 8 ou 24 heures après l'injection de la surcharge. L'augmentation du chlorure et du sodium est importante, celle du potassium moindre. Le p H est faible, égale à 7 (fig. 100, 101 et 102).

V - 3 DISCUSSION

Des dérivés flavonoïdes ont été observés parmi les extraits d'*Orthosiphon*, de *Sureau* et de *Busserole* quelque soit le solvant d'extraction employé. Les préparations de *Piloselle* et de *Fenouil* ne renferment pas de flavonoïdes à ce niveau de détection. Le *Sureau* est actif sous forme d'extrait aqueux et l'extrait hydroalcoolique contient également des flavonoïdes et reste inactif sur la diurèse du rat. Au contraire, le *Fenouil* est actif uniquement sous forme d'extrait hydroalcoolique et aucune des trois préparations étudiées ne possède de flavonoïdes (extrait aqueux, extrait hydroalcoolique 14° et extrait éthanolique 96°).

L'injection de nitrate de potassium ne perturbe pas le volume, ni la composition ionique de l'urine recueillie, les sels de potassium aux doses rencontrées dans ces extraits ne semblent donc pas être responsables de l'effet diurétique des plantes étudiées. REBUELTA et al. (1981 - 1983) n'avait pas constaté de différence dans l'élimination urinaire des rats traités avec des préparations des trois plantes diurétiques (*Viola odorata* L., *Sambucus nigra* L. et *Ononis spinosa* L.). En effet, l'administration intragastrique d'une dose unique de l'une de ces plantes sous forme de cendres riches en sels de potassium, d'extrait méthalonique riche en hétérosides flavonoïdes ou d'infusion, chez le rat, augmente la diurèse dans les mêmes proportions. L'administration d'une surcharge hypertonique ne modifie pas les volumes urinaires recueillis par rapport au lot témoin, mais augmente l'élimination ionique en sodium, chlorure et potassium.

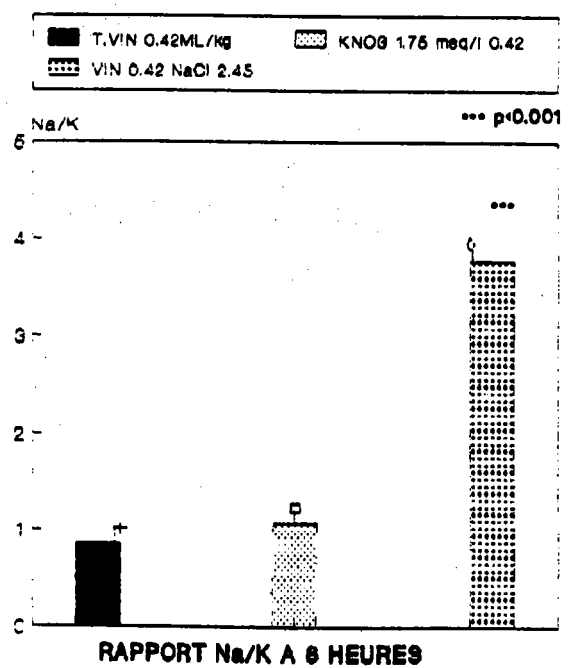
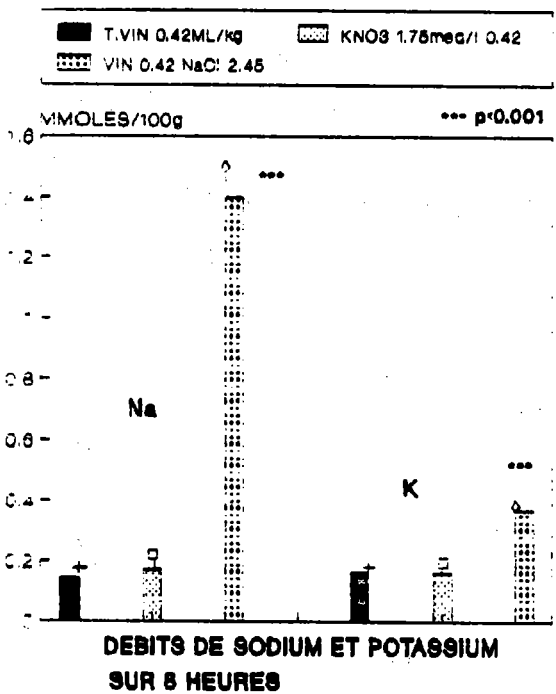
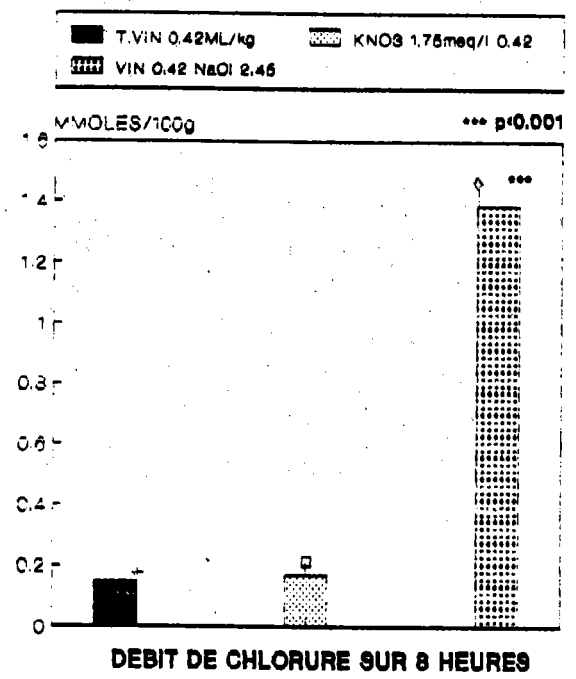
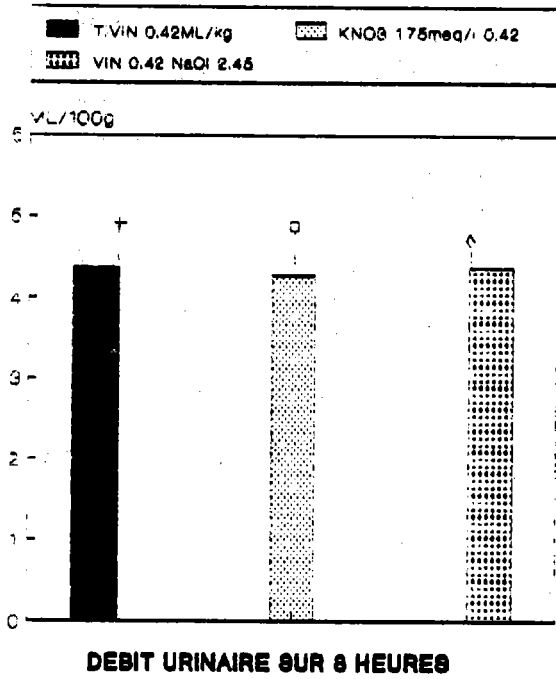


Figure 100 :Excrétion urinaire 8 h. après l'administration

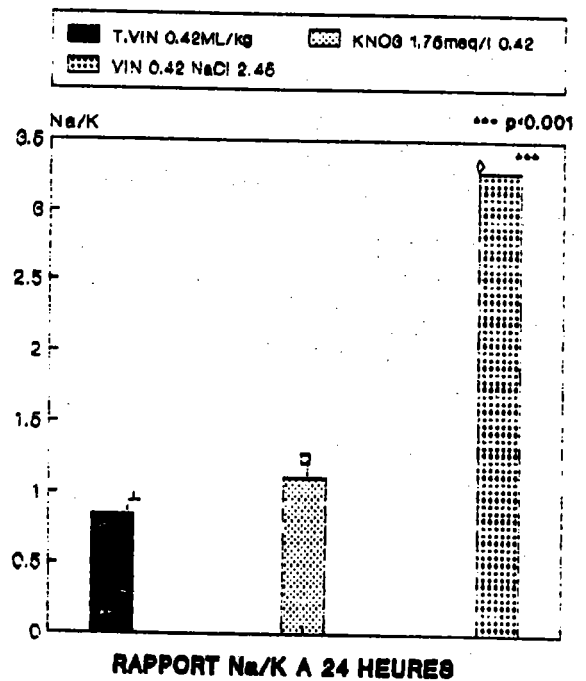
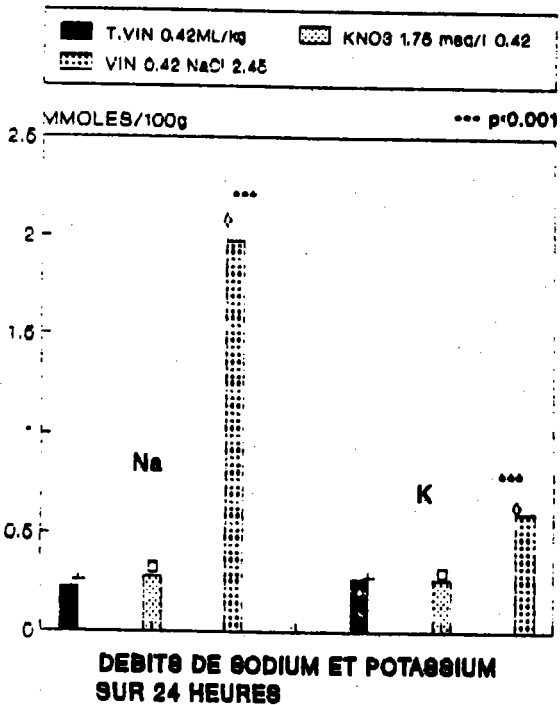
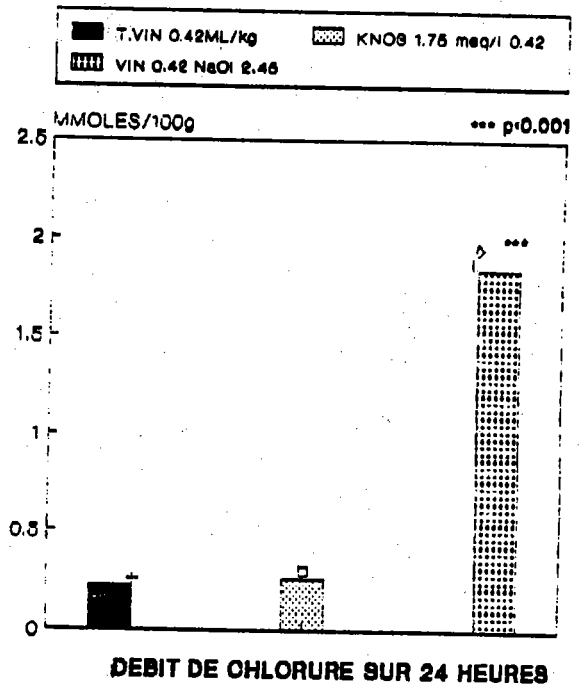
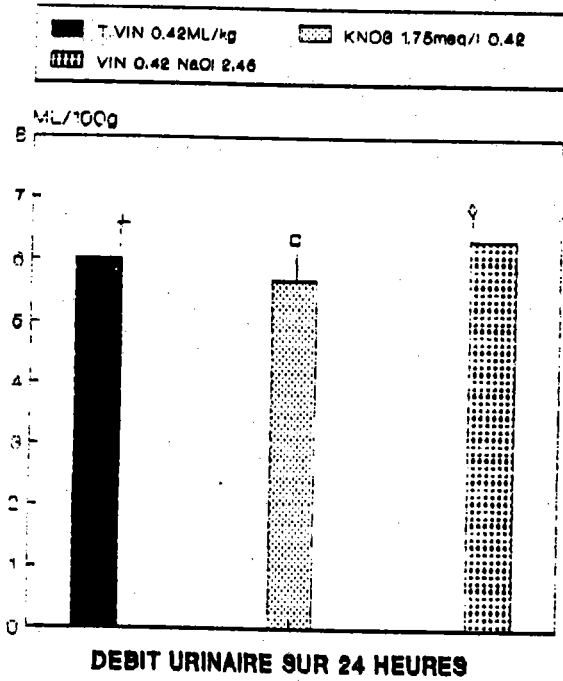


Figure 101 : Excrétion urinaire 24 h. après l'administration

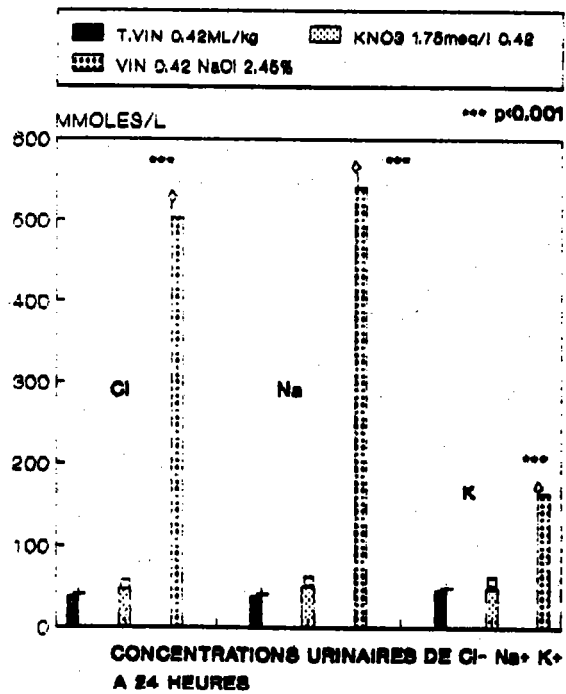
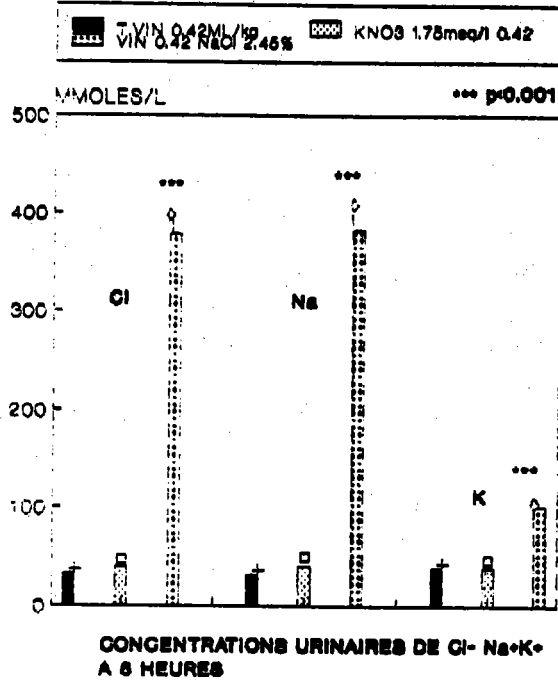


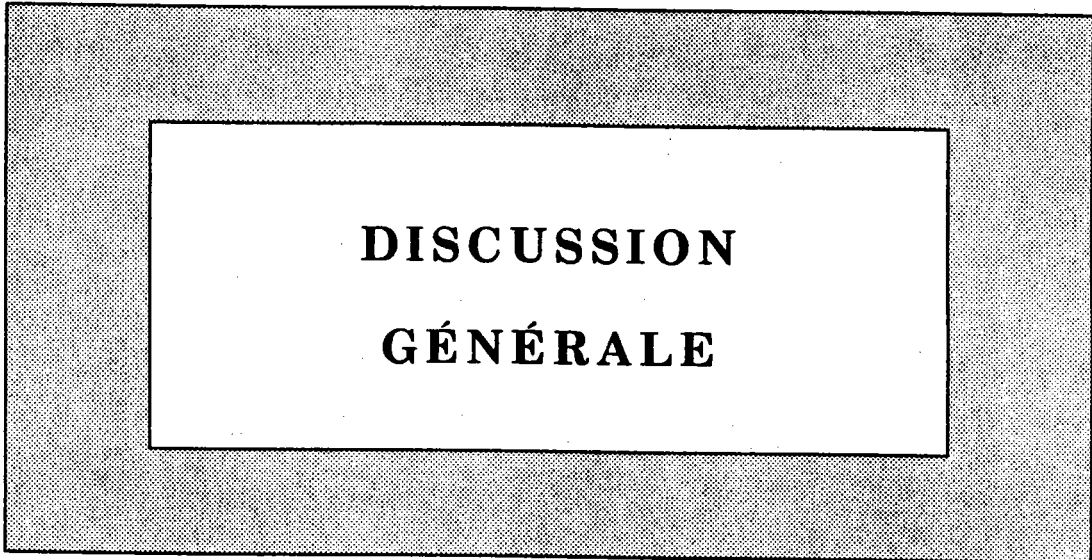
Figure 102 : Concentration urinaire après l'administration du KNO3

V - 4 CONCLUSION

Il ne semble pas exister de relation entre la concentration en potassium ou la présence de flavonoïdes des extraits végétaux et l'activité pharmacologique de la plante sur la diurèse du rat. De plus, l'élimination du potassium est régulée par l'aldostérone et lors d'un apport potassique important, l'hormone stimule son élimination au niveau du tube distal sans entraîner une augmentation du volume d'eau éliminée. Il faudrait une quantité très importante de potassium pour qu'il entraîne une diurèse osmolaire, ce qui ne peut être observé dans les extraits végétaux.

Une surcharge hypertonique en NaCl ne perturbe pas les volumes de l'urine éliminée mais sa composition ionique. Il est donc essentiel de doser l'apport exogène en ions des produits administrés et des solvants.

CHAPITRE VI



**DISCUSSION
GÉNÉRALE**

VI - DISCUSSION GÉNÉRALE

VI-1 - LA MÉTHODE PAR SURCHARGE HYPOTONIQUE

Le protocole choisi pour la recherche d'une activité diurétique chez le rat en aigu utilise la voie intrapéritonéale comme mode d'administration du traitement. Cette voie n'est pas habituellement employée pour expérimenter des produits qui seront administrés chez l'homme per os, mais elle est plus rapide, provoque moins de stress que le gavage et permet de bien maîtriser la dose effectivement absorbée par les animaux.

L'injection de la surcharge hydrique hypotonique entraîne une élimination d'urine rapide et permet d'observer des différences entre les quantités d'urine recueillies chez les rats traités ou témoins.

L'action diurétique, antidiurétique ou toxique peut donc être révélée avec ce protocole.

Les groupes de rats utilisés comme témoins reçoivent la surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % sous le volume de 5 ml / 100 g de poids corporel, seule, ou renfermant 0,42 ml / kg de vin blanc à 14° pour les expérimentations réalisées avec les œnolés. Il existe de grandes variations entre les lots témoins des différentes expériences :

- Les temps d'élimination de la moitié et de la totalité de la surcharge sont compris entre 3 et 6 heures et entre 12 et 21 heures respectivement.

- Les volumes urinaires recueillis après 8 heures d'étude varient de 3,5 à 5,5 ml / 100 g pour une moyenne de $4,25 \pm 0,13$ ml / 100 g pour les lots de rats recevant la surcharge de NaCl 0,45 %. Pour les groupes témoins recevant du vin blanc dilué dans la surcharge, les valeurs obtenues sont voisines (4,4 à 5 ml / 100 g soit une moyenne de $4,68 \pm 0,12$ ml / 100 g). Les volumes urinaires observés à 24 heures sont dans l'intervalle de 5,2 à 8 ml / 100 g

(moyenne de $6,26 \pm 0,21$ ml / 100 g) pour les lots d'animaux traités avec la surcharge seule et de $5,9$ à $7,6$ ml / 100 g (moyenne de $6,84 \pm 0,36$ ml / 100 g) pour les rats témoins ayant reçu du vin blanc dilué.

- De grandes variations sont également observées au niveau des différents paramètres ioniques urinaires mesurés (*tableaux 9 et 10*).

- Les paramètres sanguins sont beaucoup plus constants (*tableau 11*).

Du fait de ces variations, il semble obligatoire de réaliser un groupe d'animaux témoins à chaque essai pour annuler les influences extérieures au traitement sur la diurèse du rat (jour, saison...).

**VI - 2 - L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE DES EXTRAITS VÉGÉTAUX
PAR RAPPORT AUX PRODUITS DE RÉFÉRENCE :
ESSAI DE CLASSIFICATION**

L'action diurétique brève et rapide du furosémide et celle moins rapide mais plus longue de l'hydrochlorothiazide ont été observées avec cette méthode.

La chlorurèse et la natriurèse obtenues 8 heures après l'injection de l'un ou l'autre de ces deux produits de synthèse sont importantes mais normales d'après les propriétés connues de ces diurétiques. L'augmentation de la kaliurèse provoquée 8 heures après l'administration de l'hydrochlorothiazide est proportionnelle à l'élévation du débit urinaire ; en effet, le débit de potassium croît moins que ceux de chlorure et sodium, ce qui entraîne une augmentation du rapport Na^+ / K^+ . Le furosémide est connu pour avoir une action hypokaliémante secondaire et cette contradiction est certainement due à la dose utilisée trop faible.

Les deux produits de référence, le furosémide et l'hydrochlorothiazide montrent un profil d'action diurétique différent sur la diurèse du rat et les extraits végétaux seront comparés à l'une ou l'autre de ces substances de référence.

TABLEAU 9

a) - Variations des débits urinaires de l'ensemble des lots témoins NaCl 4,5 ‰ (mmol / 100 g)

n = 17	8 HEURES				24 HEURES			
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Valeur minimale	0,180	0,121	0,129	0,429	0,252	0,244	0,229	0,690
Valeur maximale	0,384	0,266	0,351	1,164	0,568	0,487	0,590	1,166
Moyenne m ± €S.	0,269 ± 0,012	0,173 ± 0,09	0,234 ± 0,014	0,791 ± 0,063	0,448 ± 0,022	0,378 ± 0,016	0,436 ± 0,026	0,899 ± 0,035

b) - Variations des débits urinaires de l'ensemble des lots témoins vin blanc 14° (mmol / 100 g)

n = 5	8 HEURES				24 HEURES			
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Valeur minimale	0,147	0,143	0,163	0,651	0,227	0,227	0,266	0,847
Valeur maximale	0,310	0,210	0,243	0,885	0,473	0,422	0,483	0,961
Moyenne m ± €S.	0,251 ± 0,028	0,165 ± 0,012	0,205 ± 0,014	0,797 ± 0,040	0,396 ± 0,043	0,350 ± 0,032	0,395 ± 0,035	0,889 ± 0,019

TABLEAU 10

a) - Variations des concentrations urinaires de l'ensemble des lots témoins NaCl 4,5 % (mmol / 100 g)

n = 17	8 HEURES			24 HEURES		
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺
Valeur minimale	40,1	31,2	29,5	39,8	39,8	36,5
Valeur maximale	78,5	52,1	83,0	93,9	71,2	96,6
Moyenne m ± €S.	64,6 ± 2,6	40,7 ± 1,8	56,8 ± 3,5	72,4 ± 3,6	60,4 ± 2,5	70,5 ± 4,3

b) - Variations des concentrations urinaires de l'ensemble des lots témoins vin blanc 14° (mmol / 100 g)

n = 5	8 HEURES			24 HEURES		
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺
Valeur minimale	32,6	30,2	38,5	37,3	37,4	45,5
Valeur maximale	71,6	47,5	52,8	74,3	64,8	68,3
Moyenne m ± €S.	53,3 ± 6,3	34,4 ± 3,3	44,4 ± 2,6	59,2 ± 6,1	52,8 ± 4,5	60,1 ± 3,9

TABEAU 11

**a) - Variations des paramètres ioniques sériques
de l'ensemble des lots témoins NaCl 4,5 % (mmol / 100 g)**

n = 9	8 HEURES				24 HEURES			
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Valeur minimale	95,1	145,3	4,42	31,2	95,3	142,6	4,55	29,4
Valeur maximale	101,9	157,0	5,02	33,4	101,2	148,7	5,03	32,6
Moyenne m ± €S.	99,4 ± 0,6	150,4 ± 1,4	4,65 ± 0,06	32,5 ± 0,35	98,8 ± 0,7	145,4 ± 0,8	4,82 ± 0,05	30,3 ± 0,42

**b) - Variations des paramètres ioniques sériques
de l'ensemble des lots témoins vin blanc 14° (mmol / 100 g)**

n = 4	8 HEURES				24 HEURES			
	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺	Cl	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Valeur minimale	99,0	147,9	4,70	30,6	99,0	144,0	4,62	29,5
Valeur maximale	102,5	149,1	4,83	31,4	100,0	149,7	5,08	31,1
Moyenne m ± €S.	100,4 ± 0,8	148,0 ± 0,4	4,77 ± 0,03	31,1 ± 0,2	99,7 ± 0,2	147,6 ± 1,2	4,89 ± 0,11	30,3 ± 0,5

VI - 2 - 1 : ANALYSE DES RÉSULTATS

VI - 2 - 1 - 1 : Temps d'élimination : $T \in 50$ et $T \in 100$

Chaque plante possède des préparations et des doses efficaces qui lui sont propres. La rapidité d'action des produits est visualisée par le pourcentage du temps d'élimination de la demi, ou la totalité de la surcharge par rapport au temps des témoins (% $T \in 50$ et % $T \in 100$). Les résultats sont portés sur la figure 103.

Plus le % $T \in 50$ est court et plus le temps entre le début de l'action et l'injection du produit est bref.

Plus le % $T \in 100$ est court et plus l'activité est rapide.

VI - 2 - 1 - 2 : Volume urinaire

La différence (volume traité – Volume témoin) calculée sur la période de 8 heures montre l'action propre de la drogue injectée. Les résultats sont portés sur les figures 104, 105 et 106.

L'activité diurétique des différentes plantes est comparable à celle de l'hydrochlorothiazide à 10 mg / kg par la forme de la courbe et elle diffère de celle du furosémide (10 mg / kg) qui présente un maximum beaucoup trop rapidement. Le maximum d'action pour les végétaux se situe entre la troisième à la sixième heure, puis la diurèse diminue lentement.

8 heures après l'administration des produits, les deux substances chimiques présentent une augmentation significative de la diurèse du rat par rapport aux témoins.

Les extraits retenus parmi les différentes préparations de chaque plante, (l'*Orthosiphon* 50 mg / kg, la *Piloselle* 200 mg / kg, le *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg, le *Fenouil* extrait hydroalcoolique à 14° et la *Busserole* extrait aqueux 50 mg / kg) restent significativement actifs après cette durée d'étude.

24 heures après le début de l'expérimentation, l'action des produits de référence est achevée. L'*Orthosiphon* 50 mg / kg, la *Piloselle* 200 mg / kg, le *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg et la *Busserole* extrait aqueux 50 mg / kg présentent un effet diurétique significatif, mais l'extrait hydroalcoolique 14° de *Fenouil* n'est plus actif.

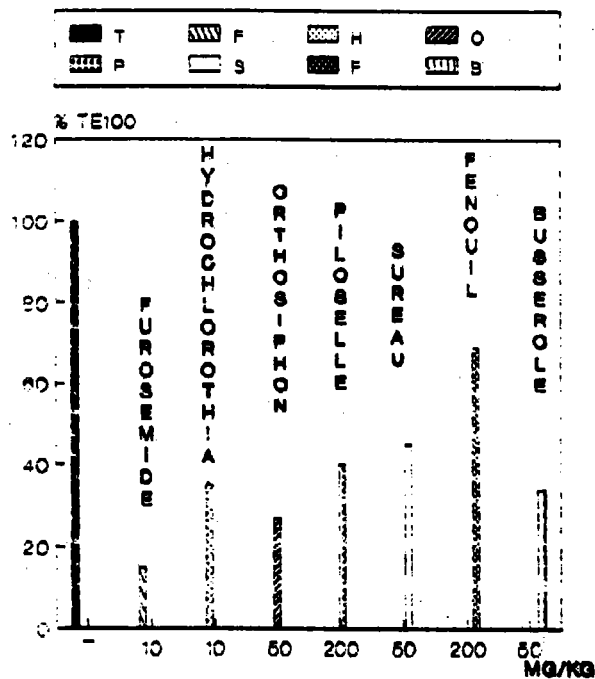
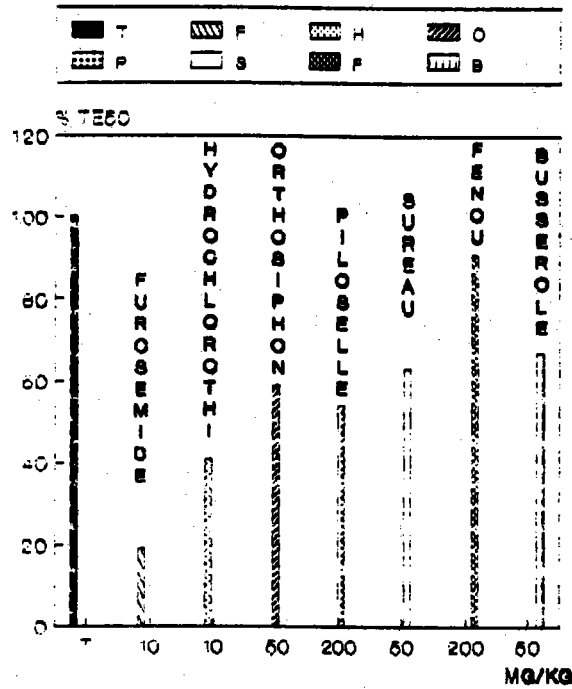


Figure 103 : TEMPS D'ELIMINATION DE 50% ET 100% DE LA SURCHARGE HYDRIQUE APRES L'ADMINISTRATION

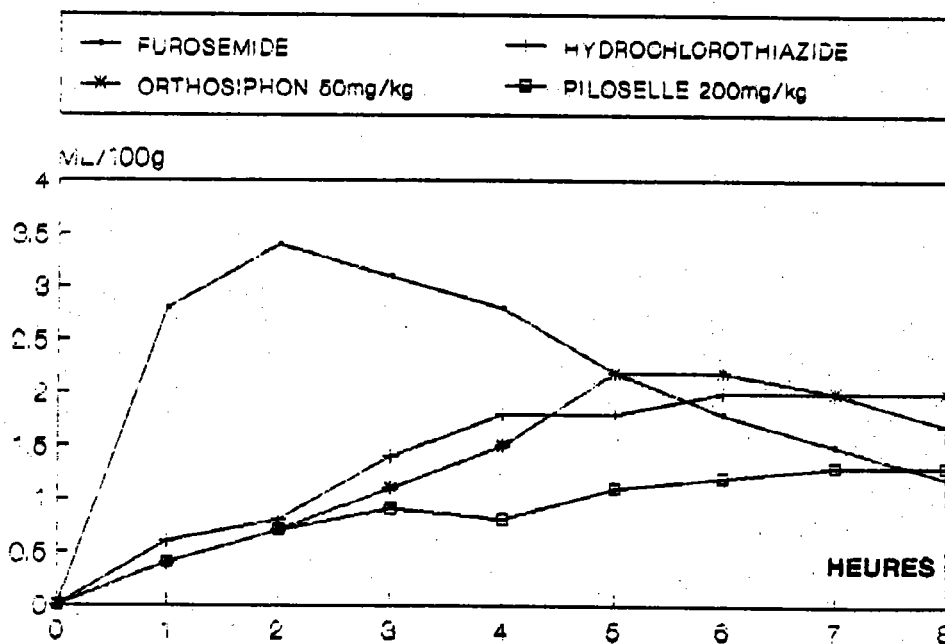


Figure 104 : VOLUME TRAITÉ - VOLUME TMOIN - D VOLUME URINAIRE

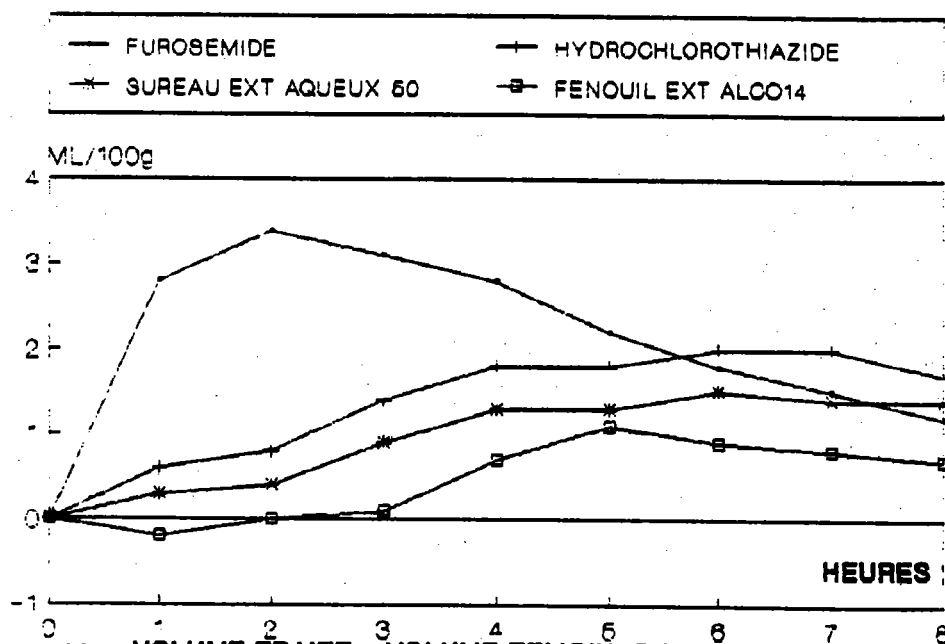


Figure 105 : VOLUME TRAITÉ - VOLUME TMOIN - D VOLUME URINAIRE

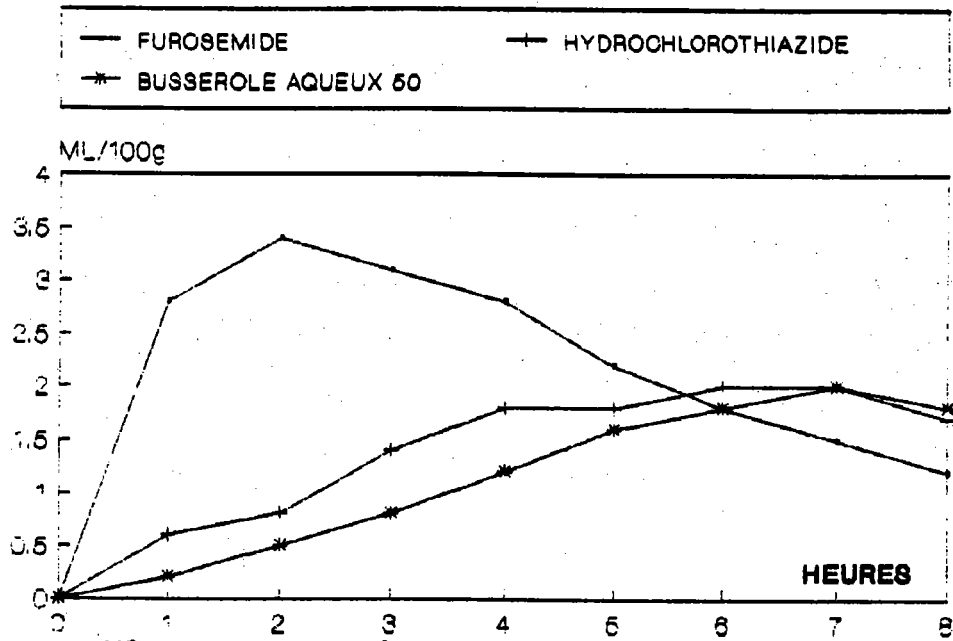


Figure 106 : VOLUME TRAITE - VOLUME TEMOIN - D VOLUME URINAIRE

VI - 2- 1 - 3 : La chlorurèse

La chlorurèse augmente 8 heures après l'injection des traitements considérés, de synthèse ou d'origine végétale à l'exception de la *Piloselle* 200 mg / kg. Après 24 heures d'étude, le débit de chlorure reste significativement supérieur à celui des témoins chez le groupe de rats traité avec le *Sureau*, extrait aqueux 50 mg / kg uniquement.

VI - 2- 1 - 4 : La natriurèse

L'augmentation de la natriurèse est obtenue 8 heures après l'administration des deux produits de synthèse mais aussi après l'injection de *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg, de *Fenouil* extrait hydroalcoolique 14° 200 mg / kg, la *Busserole* S I P F 10 mg / kg et extrait aqueux 200 mg / kg.

Cette augmentation du débit de sodium est encore observée 24 heures après le traitement avec le *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg.

VI - 2- 1 - 5 : La kaliurèse

Une élévation de la kaliurèse est visible 8 heures après l'administration de l'hydrochlorothiazide, de l'*Orthosiphon* 50 mg / kg et du *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg. Le débit de potassium reste augmenté 24 heures après le traitement avec le *Sureau* extrait aqueux 50 mg / kg uniquement.

VI - 2- 1 - 6 : Le rapport Na⁺ / K⁺

Le rapport Na⁺ / K⁺ calculé sur la période de 8 heures est augmenté chez les lots d'animaux traités avec le furosémide, l'hydrochlorothiazide, le *Fenouil* extrait hydroalcoolique 14° 200 mg / kg et la *Busserole* extrait aqueux 50 mg / kg, il est diminué après l'injection de *Piloselle* 200 mg / kg. Sur 24 heures d'étude, le rapport ne varie pas quelque soit le traitement injecté parmi les sept choisis.

VI - 2 - 2 : ESSAI DE COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ DES EXTRAITS VÉGÉTAUX AVEC LES PRODUITS DE SYNTHÈSE

Les volumes urinaires des animaux traités avec les extraits végétaux choisis, une dose et une forme galénique par espèce végétale, montrent une activité proche de celle de l'hydrochlorothiazide 10 mg / kg. De ce fait les temps d'élimination calculés à partir des courbes représentant les volumes d'urine émise sont voisins de ceux de ce produit de synthèse. Les extraits végétaux administrés aux rats entraînent une augmentation de l'élimination ionique dans les urines en relation avec l'élévation de la diurèse. La chlorurèse, la natriurèse et la kaliurèse augmentent de façon irrégulière avec chaque extrait végétal différent. Seul le *Fenouil* (extrait hydroalcoolique 14° 200 mg / kg) présente des variations similaires à celles du furosémide dans l'élimination ionique urinaire : augmentation de chlorurèse, la natriurèse et du rapport Na^+ / K^+ .

VI - 3 - L'INFLUENCE DES SOLVANTS D'EXTRACTION

L'influence des solvants d'extraction a été observée avec l'étude du *Sureau*, du *Fenouil* et de la *Busserole*.

VI - 3 - 1 : LE SUREAU

Le *Sureau* a été extrait avec deux solvants différents, l'eau et l'éthanol à 60°, afin d'obtenir des préparations à expérimenter à la dose unique de 50 mg / kg. Les résultats obtenus montrent qu'il existe un effet diurétique uniquement avec l'extrait aqueux.

VI - 3 - 2 : LE FENOUIL

Quatre extraits de *Fenouil* ont été réalisés, aqueux, alcoolique 96°, hydroalcoolique 14° et œnolé 14°. Ils ont été testés sur le rat à la dose unique de 200 mg / kg. Deux extraits n'ont révélé aucune activité sur la diurèse, l'aqueux et l'alcoolique 96°, alors que les deux autres ont produit une augmentation de l'urine émise.

VI-3-3 : LA BUSSESOLE

Trois formes galéniques ont été préparées à partir de la *Busserole* : l'extrait aqueux, l'extrait hydroalcoolique 30° et la suspension intégrale de plante fraîche (S.I.P.F.) ; chacune d'elles a été expérimentée sous deux doses : 50 et 200 mg / kg. L'extrait aqueux a montré une activité diurétique aux deux doses utilisées alors que les deux autres préparations se sont révélées inactives à 50 mg / kg et même toxiques à 200 mg / kg.

VI-4 - RELATIONS DOSES - EFFETS ET TOXICITÉ

Deux phénomènes différents ont été remarqués lorsque les doses administrées de *Fenouil* ou de *Busserole* croissent.

VI-4-1 : LE FENOUIL

Le *Fenouil* administré sous forme d'œnéolé à doses croissantes de 25 à 200 mg / kg présente une courbe en plateau à partir de 50 mg / kg (*fig. 107*).

VI-4-2 : LA BUSSESOLE

La *Busserole* montre un maximum d'activité vers les faibles doses 2,5 et 5 mg / kg qui diminue rapidement à partir de 10 mg / kg et devient négative dès 25 mg / kg. L'action antidiurétique toxique est fortement marquée avec 200 mg / kg.

VI-5 - DOSES TRADITIONNELLES ET DOSES PHARMACOLOGIQUEMENT ACTIVES

Les plantes traditionnellement utilisées chez l'homme sont souvent présentées sous formes d'infusion, de décoction ou de macération et les doses prescrites sont très fréquemment administrées en plusieurs prises au cours de la journée. Par exemple, l'*Orthosiphon*, plante des pays chauds moins connue que les

autres espèces étudiées est employée sous forme d'infusion à 5 % ou d'extrait fluide à la dose de 0,10 à 0,50 g par jour (PARIS et MOYSE 1971).

L'infusion de *Piloselle* de 10 g de plante fraîche ou 100 g de plante sèche par litre (LECLERC 1922, FOURNIER 1948) est bue par tasse 2 ou 3 fois par jour. Pour le *Sureau*, un litre d'infusion de fleur (10 à 50 g / l) peut être totalement avalée dans la journée (FOURNIER 1948). Le *Fenouil* administré sous forme d'infusion d'une cuillère à soupe de racine par tasse et renouvelé 2 à 3 fois par jour (FOURNIER 1948), de décoction de 20 à 30 g de racine par litre d'eau et prise à la dose d'un verre à Bordeaux après chaque repas (PALAISEUL 1972) ou de macération de 20 à 30 g de racine par litre de vin blanc (FOURNIER 1948). Pour la *Busserole*, les quantités bues d'infusé à 10 ou 20 % de plante sèche ou de décocté à 10 % sont réparties en 3 ou 4 tasses dans la journée (FOURNIER 1948, PARIS 1971). 2 à 8 g de poudre de *Busserole* peuvent être absorbés par jour sous forme de cachet de 0,50 g.

Les doses traditionnelles, calculées en mg plante sèche / kg poids corporel et par prise sont notées sur le tableau 12. Elles sont souvent comparables à celles administrées par voie intrapéritonéale chez le rat à l'exception de la dose d'*Orthosiphon* plus élevée dans la tradition. Les prises multiples d'extraits végétaux peuvent être expliquées par la chute d'activité après un certain temps comme avec l'œnéolé de *Fenouil* ou l'*Orthosiphon* administré en absence de surcharge. Pour les autres essais, l'action diurétique a été observée jusqu'à 24 heures en présence de surcharge mais il est possible que la surcharge augmente le temps d'action, ce qui a été visualisé avec l'*Orthosiphon*, et que le renouvellement soit indispensable après la prise d'infusion de décoction toutes 4 ou 6 heures. En ce qui concerne le *Fenouil*, FOURNIER (1948) et PALAISEUL (1972), prescrivent la racine sous forme d'infusion ou de décoction aqueuse aux doses de 50 à 200 mg / kg / prise et les expérimentations ont montré que l'extrait aqueux n'était pas actif sur la diurèse du rat. L'indication traditionnelle de ces deux préparations n'a donc pas été retrouvée, seul l'effet de l'extrait obtenu par macération dans du vin blanc (FOURNIER 1948) a été confirmé lors de l'étude.

RELATION EFFET-DOSE A 6 Heures

VOLUME TRAITE-VOLUME TEMOIN ML/100g

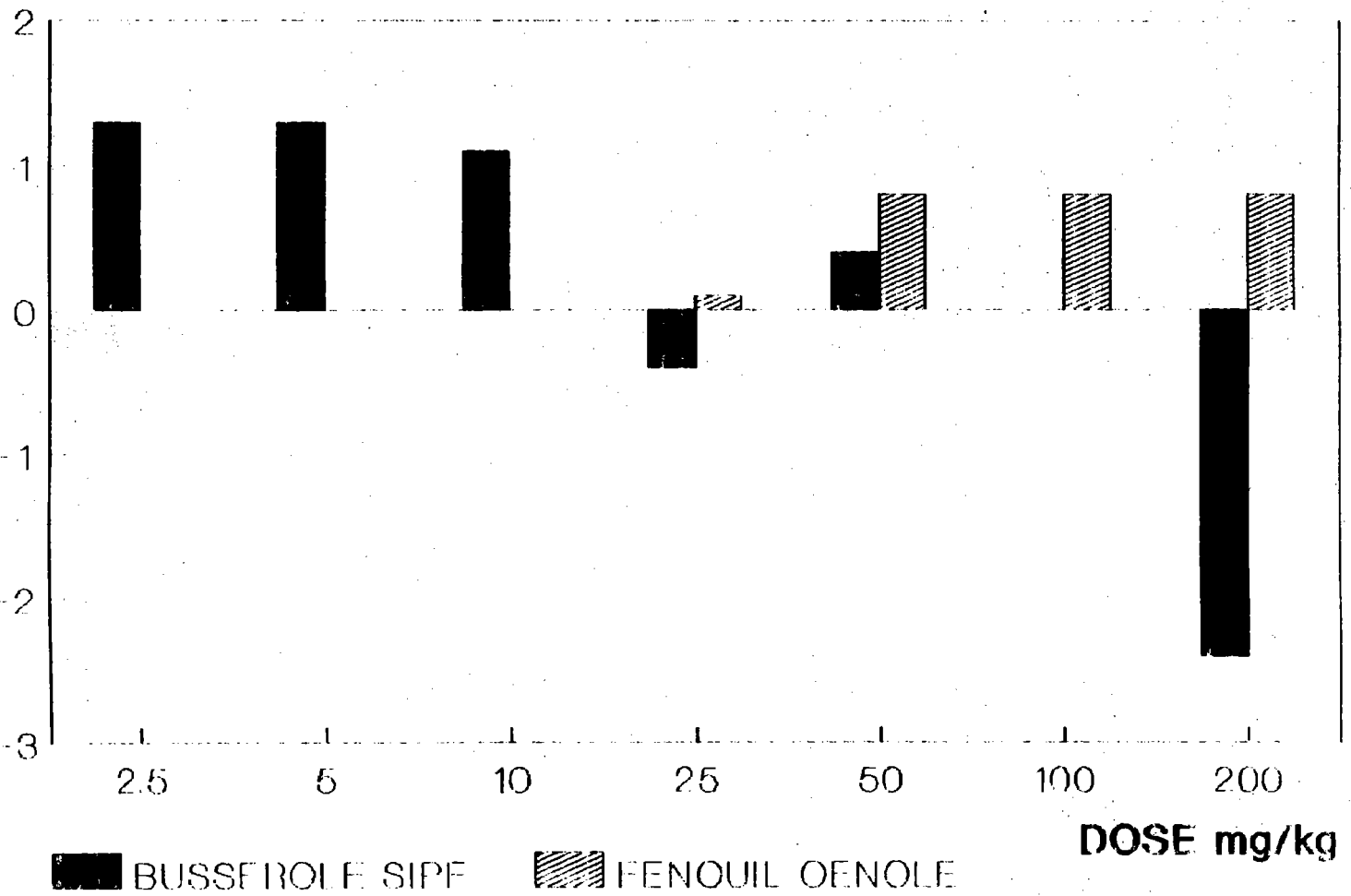


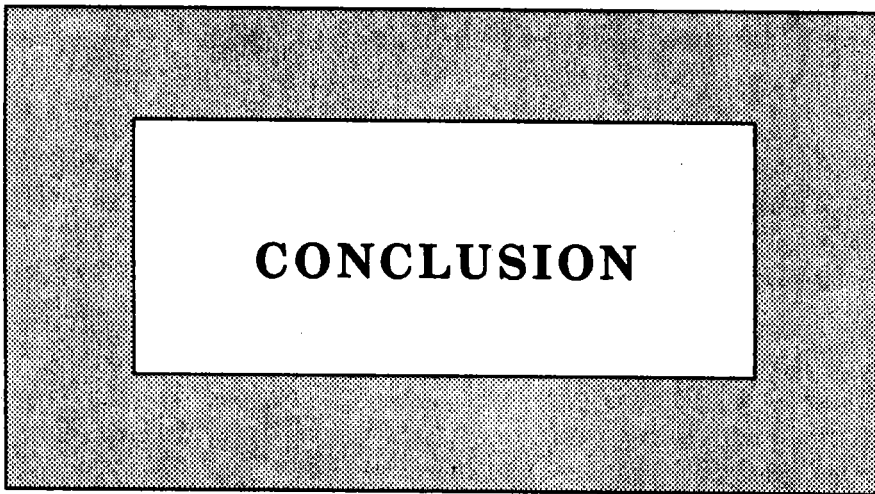
Figure 107 :RELATION EFFETS -DOSES A 6 HEURES

TABLEAU 12

**Doses traditionnelles et pharmacologiquement actives chez le rat
en mg plante sèche / kg poids corporel**

Espèce	Doses traditionnelles				Doses pharmacologiquement actives chez le rat	
	Forme galénique	Doses journalières par individu (60 kg)	Doses journalières par kg mg/kg	Doses par prise 1 tasse = 1/8 l mg/kg	Extrait	Doses mg/kg
Orthosiphon	infusion 5 %			104	hydroalcoolique 30 v/v	50
Piloselle	infusion 100 g/l	2 à 3 tasses	416 à 624	208	hydroalcoolique 30 v/v	200
Sureau	infusion 10 à 50 g/l	1 litre	166 à 833	21 à 104	aqueux	50
Fenouil	infusion 20 à 30 g/l Decoction 20 à 30 g/l eau ou vin blanc	2 à 3 tasses 3 verres à Bordeaux	83 à 188	42 à 62	œnéolé 14° ou hydroalcoolique 14°	50 à 200
Busserole	infusion 10 ou 20 % Decoction 10 % Poudre en sachet de 0,50 g	3 à 4 tasses 2 à 8 g poudre	625 à 1666	208 à 416	aqueux	50 à 200

CHAPITRE VII



CONCLUSION

Le but de ce travail a consisté à mettre au point une méthode d'étude pharmacologique des diurétiques d'origine végétale et d'étudier les effets de cinq plantes traditionnellement utilisées comme diurétiques, l'*Orthosiphon*, la *Piloselle*, le *Sureau*, le *Fenouil* et la *Busserole*. Pour chacune d'elle, les conditions d'administration, à savoir la dose et la préparation galénique optimales ont été recherchées.

- Le protocole utilisé est proche de celui employé par PETKOV et MARKOVSKA en 1981. Une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % est injectée sous un volume de 5 ml / kg poids corporel par voie intrapéritonéale. Le produit à tester est dissous dans cette surcharge afin de diminuer le stress dû à un trop grand nombre de manipulations chez le rat, alors que PETKOV et MARKOVSKA (1981) l'injectaient séparément par voie intrapéritonéale.

A chacune des expérimentations, un lot de rats qui ne reçoit que la surcharge est utilisé comme témoin afin d'observer l'effet propre du produit en éliminant les paramètres extrinsèques dûs au temps, saison . . . Ce groupe témoin peut cependant être traité avec le solvant d'extraction de la plante lorsque celui-ci est injecté avec l'extrait végétal, ce qui est le cas du vin blanc 14° administré avec l'œnéolé de *Fenouil*.

A chacune des expériences, les volumes d'urine cumulés sont mesurés toutes les heures pendant les 8 premières heures, puis à 24 heures ; les temps d'élimination de la demie ou de la totalité de la surcharge imposée, soit 2,5 ml et 5 ml / 100 g poids corporel, sont calculés graphiquement et exprimés en pourcentage par rapport au temps d'élimination du lot témoin rapporté à 100 %. Quant au bilan ionique urinaire (Cl⁻, Na⁺, K⁺, Na⁺ / K⁺ et pH), il est noté sur les périodes de 8 et 24 heures.

- Deux diurétiques de synthèse de classe différente, le furosémide et l'hydrochlorothiazide, ont été étudiés pour valider la méthode et servir de produit de référence dans la comparaison avec les extraits végétaux.

Le furosémide, diurétique dit de « l'anse » bloque la réabsorption des ions Cl⁻, Na⁺, K⁺ et de l'eau au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il a été injecté à l'animal à la dose habituellement utilisée chez le rat de 10 mg / kg.

L'action pharmacologique obtenue est rapide et brève, la diurèse est très importante durant les deux premières heures puis diminue. La différence entre les volumes d'urine cumulés par ces animaux et ceux observés chez les témoins reste cependant significative jusqu'à la 8^{ème} heure. La vitesse d'action du furosémide est visualisée par le temps d'élimination de la surcharge $T\epsilon 100 = 20\%$ par rapport au $T\epsilon$ témoin (100 %).

L'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique qui modifie le mécanisme de concentration dilution de l'urine dans le tube proximal, dans lequel diminue la réabsorption du Na^+ , interfère sur les échanges Na^+ , K^+ dans le tube distal.

L'effet de ce produit à la même dose de 10 mg / kg présente un temps de latence plus long et persiste plus longtemps jusqu'à la 6^{ème} heure. La différence entre les volumes cumulés des lots traité et témoin est significative jusqu'à la 8^{ème} heure. Le temps d'élimination de la surcharge de 34 % par rapport à celui du lot témoin (100 %), est plus important que celui du furosémide, ce qui montre bien que la vitesse d'action de l'hydrochlorothiazide est moins rapide que celle du furosémide.

La théophylline, base xantique d'origine naturelle et de réputation diurétique, n'a pas montré d'activité sur la diurèse du rat à la dose de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale.

- L'*Orthosiphon*, *Orthosiphon stamineus* Benth., Lamiacée, est une plante tropicale de grande réputation diurétique. Elle a été utilisée sous la forme commercialisée de Titrex (Laboratoire Vernin), qui est un nébulisat issu d'une extraction hydroalcoolique 30 % v/v à la dose de 50 mg plante sèche / kg. Avec cette plante, l'intérêt de la surcharge hydrique hypotonique a été étudié. En absence de surcharge, cette dose (50 mg plante sèche / kg) injectée dissoute dans 2 ml / kg de Na Cl 0,9 % par voie intrapéritonéale augmente la diurèse du rat de la 4^{ème} à la 8^{ème} heure qui suivent son administration. L'activité diurétique observée après l'administration de la surcharge est plus rapide dès la 2^{ème} heure et amplifiée. Cette méthode par surcharge hydrique hypotonique améliore par conséquent la sensibilité et permet de mesurer la vitesse d'action par calcul graphique. L'*Orthosiphon* a montré une action rapide sur la diurèse, le temps d'élimination de la surcharge $T\epsilon 100$ est de 27 % par rapport au $T\epsilon$ témoin (100 %).

- La *Piloselle*, *Hieracium Pilosella* L., Astéracée, a été utilisée sous la forme commercialisée de Titrex (Laboratoire Vernin), c'est un nébulisat obtenu à partir d'un extrait hydroalcoolique 30 % v/v. Deux doses ont été testées sur le rat, 50 et 200 mg plante sèche / kg. La dose de 50 mg / kg s'est révélée inactive pour cette plante alors qu'elle était diurétique avec l'*Orthosiphon* utilisé sous la même présentation. La dose de 200 mg / kg a augmenté la diurèse, en effet la différence du volume d'urine cumulé est significative de la 1^{ère} à la 24^{ème} heure par rapport au lot témoin. La vitesse d'action est moins rapide que celle de l'*Orthosiphon*, le T_E 100 est égal à 40 % par rapport au témoin (100 %).

Ces deux végétaux, *Orthosiphon* et *Piloselle*, utilisés sous la même forme commercialisée possèdent donc une dose active sur la diurèse du rat qui lui est propre.

- Le *Sureau*, *Sambucus nigra* L., Caprifoliacée, a été étudié sous forme d'extrait réalisé au laboratoire à partir de fleurs sèches. L'extrait aqueux utilisé sous forme de lyophilisat obtenu après une infusion, une macération de 24 heures à 45° et une filtration augmente la diurèse dès la 2^{ème} heure à la dose de 50 mg plante sèche / kg. Les volumes cumulés sont significativement augmentés de la 2^{ème} à la 24^{ème} heure par rapport à ceux du lot témoin. Le temps d'élimination de la surcharge est de 45 % de celui des témoins (100 %). L'extrait hydroalcoolique 60° réalisé avec une macération de 24 heures à 45° est divisé en deux parties égales après filtration, élimination de l'alcool et homogénéisation. Une partie A est lyophilisée directement et la deuxième moitié B est lyophilisée après élimination du dépôt. A la même dose de 50 mg plante sèche / kg ces deux parts A et B n'ont pas modifié la diurèse du rat.

- Le *Fenouil*, *Foeniculum dulce* D., Apiacée, a été étudié sous forme d'ampoules buvables d'œnéolé de racine commercialisé par le Laboratoire Natura-Medica. L'œnéolé obtenu selon le procédé traditionnel à partir d'une macération de racines dans du vin blanc 14° est injecté aux rats avec son solvant d'extraction. Les animaux reçoivent donc du vin blanc 14° dilué dans la surcharge hydrique sous un volume unique identique à celui des œnéolés (0,42 ml / kg). Des œnéolés renfermant des concentrations croissantes de *Fenouil* ont été administrés aux rats. L'œnéolé à 3 % (soit 25 mg plante sèche / kg), n'a pas modifié la diurèse du rat. Les œnéolés

6 %, 12 % et 24 % (50, 100 et 200 mg plante sèche / kg respectivement) ont montré une activité diurétique identique. Le temps de latence est relativement long, en effet, les T€ 100 sont voisins de 50, 60 % du T€ 100 témoin (100 %). Les différences des volumes d'urine cumulés ne sont significativement augmentées par rapport au témoin qu'entre la 4^{ème} et 6^{ème} heure.

Trois autres préparations de racines de *Fenouil* ont été testées à la dose de 200 mg plante sèche /kg sur le rat. L'extrait aqueux administré sous forme de lyophilisat dissout dans la surcharge, ni l'extrait alcoolique 96° obtenu sous forme d'extrait mou non lyophilisable après élimination de l'alcool, ne sont actifs sur la diurèse du rat. L'extrait hydroalcoolique à 14°, titre alcoolique du vin blanc renfermé dans les œnolés, réalisé à froid, à partir d'une macération de racines dans l'alcool 14°, filtré et lyophilisé après l'élimination de l'alcool, a entraîné une augmentation significative des volumes urinaires cumulés de la 4^{ème} à la 8^{ème} heure, par rapport au témoin NaCl. La vitesse d'élimination est comparable à celle des œnolés 6 %, 12 % et 24 %. Le vin blanc 14° utilisé dans la réalisation des ampoules buvables d'œnolé n'est pas chimiquement reproductible et il a été intéressant de le remplacer par l'alcool 14°. Ce nouveau solvant étudié seul s'est montré actif sur la diurèse du rat, contrairement au vin blanc 14° employé à la même dose de 0,42 ml / kg.

- La *Busserole*, *Arctostaphylos uva ursi* L. Spreng, Ericacée, se présente sous forme de suspension intégrale de plante fraîche (S.I.P.F.) commercialisée par le Laboratoire Vaillant Defresne. Le surnageant de cette préparation alcoolique à 30 % v/v est lyophilisé après élimination de l'alcool et la dose utilisée est rapportée en mg plante sèche / kg afin de permettre la comparaison avec les autres végétaux.

La dose de 2,5 mg de plante sèche / kg s'est révélée la plus active sur la diurèse du rat. En effet, l'augmentation est la plus importante de 2 à 8 heures et le temps d'élimination exprimé en pourcentage par rapport au témoin (100 %) le plus bas, 61 %. Parmi les différentes doses étudiées, les doses de 5 et 10 mg / kg sont diurétiques, celles de 25 et 50 mg / kg restent inactives et à 200 mg / kg, la S.I.P.F. de *Busserole* est toxique. La surcharge n'a jamais été éliminée, l'urine recueillie est très foncée, presque noire et surtout les 5 rats sont morts dans les 8 jours qui ont suivi l'expérimentation.

Un extrait hydroalcoolique 30 % v/v a été réalisé avec de la *Busserole* sèche. Le lyophilisat obtenu après élimination de l'alcool, est dissous dans la surcharge. A la dose de 200 mg de plante sèche / kg, la toxicité observée avec la S.I.P.F. est identique et à 50 mg / kg aucune variation de la diurèse n'a été notée.

La *Busserole* sous forme de nébulisat préparé à partir d'une extraction aqueuse du commerce (Laboratoire Extra Norm) a ensuite été testée. Les deux doses de 50 et 200 mg de plante sèche / kg ont entraîné une augmentation identique de la diurèse de 2 à 24 heure. Le temps d'élimination observé est de 42 % par rapport à celui du témoin (100 %).

- Les bilans sanguins réalisés lors de certaines expérimentations ne montrent pas de variation importante à l'exception des extraits toxiques de *Busserole* à la dose de 200 mg de plante sèche / kg. Une faible diminution de la natriémie et une augmentation de la kaliémie ont été observées, ce qui entraîne une forte diminution du rapport plasmatique Na^+ / K^+ .

- La clairance osmolaire qui correspond au nombre de substances osmotiquement actives, secrétées par les reins, est stable au x environs de 10 à 12 ml / 24 h pour les essais réalisés avec la *Busserole* aux doses actives 2, 5 et toxique 200 mg / kg et les témoins respectifs. La clairance de l'eau libre qui correspond à l'eau réabsorbée ou secrétée par les reins est négative pour ces mêmes lots de rats. En effet, 24 heures après l'administration des produits la surcharge est éliminée et les reins réabsorbent l'eau libre, l'état d'antidiurèse est établi.

- Les bilans ioniques urinaires sont fortement perturbés chez les lots intoxiqués avec 200 mg / kg de *Busserole* pour lesquels les débits sont diminués (Cl^- , Na^+ , K^+). L'augmentation de la chlorurèse se retrouve dans les urines des rats traités avec l'*Orthosiphon*, le *Sureau*, le *Fenouil* et la *Busserole* et les deux diurétiques de synthèse. L'élévation de la natriurèse s'observe après les traitements de furosémide, hydrochlorothiazide, *Sureau*, *Fenouil* et *Busserole*. L'augmentation de la kaliurèse est notée chez les animaux recevant l'hydrochlorothiazide, l'*Orthosiphon* et le *Sureau*.

- La recherche très succincte des flavonoïdes et de l'ion potassium dans les extraits injectés a montré qu'il n'existait pas de relation entre l'activité diurétique et les concentrations de ces substances renfermées dans les plantes.

- Les cinq plantes étudiées dans ce travail se sont révélées actives sur la diurèse du rat à une dose et avec une forme galénique définie pour chacune d'elle. Par exemple, certains extraits de *Busserole* sont actifs à dose faible, S.I.P.F. à 2,5 mg plante sèche / kg et toxique à dose forte, 200 mg / kg. Pour le *Fenouil*, l'inverse a été constaté, l'œnéolé 3 % (25 mg plante sèche / kg) est inactif et l'œnéolé 12 % (200 mg / kg) est diurétique. Le *Sureau* est actif sous forme d'extrait aqueux et le *Fenouil* sous forme d'extrait hydroalcoolique.

A une dose et sous une préparation précise, chacune des cinq espèces présente une courbe d'action voisine de celle de l'hydrochlorothiazide avec un temps de latence de 3 à 4 heures et un maximum d'action aux environs de 6 heures.

ANNEXES

TABLEAUX

1 à 27

Tableau 1

Action de la Théophylline sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	10	1,5 \pm 0,6 (0,2)	2,0 \pm 0,5 (0,2)	2,4 \pm 0,5 (0,2)	2,8 \pm 0,7 (0,2)	3,1 \pm 0,9 (0,3)	3,6 \pm 1,1 (0,4)	3,8 \pm 1,0 (0,3)	4,0 \pm 1,0 (0,3)	5,3 \pm 1,3 (0,4)
Théophylline 5 mg / kg	10	1,4 \pm 0,5 (0,2)	1,7 \pm 0,5 (0,2)	2,0 \pm 0,6 (0,2)	2,6 \pm 0,8 (0,3)	3,1 \pm 0,8 (0,3)	3,4 \pm 0,9 (0,3)	3,8 \pm 0,9 (0,3)	3,9 \pm 0,8 (0,3)	5,7 \pm 1,0 (0,3)

Tableau 2

Action du Furosémide sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	17	1,2 \pm 0,4 (0,1)	1,7 \pm 0,5 (0,1)	2,2 \pm 0,7 (0,2)	2,6 \pm 0,7 (0,2)	3,3 \pm 0,9 (0,2)	3,8 \pm 1,0 (0,2)	4,2 \pm 1,0 (0,2)	4,5 \pm 0,9 (0,2)	6,3 \pm 1,3 (0,3)
Furosémide 10 mg / kg	19	4,0 \pm 0,7 (0,2)	5,1 \pm 0,6 (0,2)	5,3 \pm 0,6 (0,2)	5,4 \pm 0,6 (0,1)	5,5 \pm 0,6 (0,1)	5,6 \pm 0,6 (0,1)	5,7 \pm 0,6 (0,1)	5,7 \pm 0,5 (0,1)	6,7 \pm 0,7 (0,2)

Tableau 3

Action de l'Hydrochlorothiazide sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	10	1,5 \pm 0,5 (0,2)	2,0 \pm 0,5 (0,2)	2,1 \pm 0,5 (0,2)	2,5 \pm 0,6 (0,2)	3,0 \pm 0,6 (0,2)	3,2 \pm 0,7 (0,2)	3,5 \pm 0,8 (0,2)	3,9 \pm 0,7 (0,2)	6,3 \pm 1,4 (0,4)
Hydrochloro- thiazide 10 mg / kg	10	2,1 \pm 0,7 (0,2)	2,8 \pm 0,9 (0,3)	3,5 \pm 1,0 (0,3)	4,3 \pm 1,3 (0,4)	4,8 \pm 1,4 (0,5)	5,2 \pm 1,3 (0,4)	5,5 \pm 1,2 (0,4)	5,6 \pm 1,2 (0,4)	7,1 \pm 1,4 (0,4)

Tableau 4

Action du Vin blanc à 14° sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	22	1,4 $\pm 0,5$ (0,1)	1,9 $\pm 0,6$ (0,1)	2,4 $\pm 0,7$ (0,2)	2,9 $\pm 0,7$ (0,2)	3,6 $\pm 0,9$ (0,2)	4,1 $\pm 0,9$ (0,2)	4,4 $\pm 0,9$ (0,2)	4,6 $\pm 1,0$ (0,2)	6,2 $\pm 1,0$ (0,2)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	1,3 $\pm 0,5$ (0,1)	1,9 $\pm 0,5$ (0,1)	2,1 $\pm 0,6$ (0,2)	2,7 $\pm 0,6$ (0,2)	3,3 $\pm 0,7$ (0,2)	3,8 $\pm 0,9$ (0,2)	4,1 $\pm 1,0$ (0,3)	4,4 $\pm 1,0$ (0,3)	5,9 $\pm 1,3$ (0,3)
Vin blanc 14° 4,20 ml / kg	16	0,8 $\pm 0,4$ (0,1)	1,5 $\pm 0,8$ (0,2)	1,8 $\pm 0,9$ (0,2)	2,2 $\pm 0,9$ (0,2)	2,5 $\pm 0,9$ (0,2)	2,8 $\pm 0,9$ (0,2)	3,0 $\pm 1,0$ (0,3)	3,3 $\pm 1,1$ (0,3)	5,4 $\pm 1,1$ (0,3)

Tableau 5

Action de l'alcool 14° sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	12	1,6 $\pm 0,5$ (0,1)	2,0 $\pm 0,5$ (0,2)	2,4 $\pm 0,5$ (0,2)	2,9 $\pm 0,6$ (0,2)	3,4 $\pm 0,6$ (0,2)	4,0 $\pm 0,8$ (0,2)	4,2 $\pm 0,9$ (0,3)	4,6 $\pm 0,8$ (0,2)	8,0 $\pm 1,7$ (0,5)
Alcool 14° 0,42 ml / kg	10	1,9 $\pm 0,5$ (0,1)	2,3 $\pm 0,4$ (0,1)	2,7 $\pm 0,4$ (0,1)	3,5 $\pm 0,5$ (0,2)	4,1 $\pm 0,6$ (0,2)	4,5 $\pm 0,7$ (0,2)	4,9 $\pm 0,7$ (0,2)	5,1 $\pm 0,8$ (0,3)	8,3 $\pm 1,5$ (0,5)

Tableau 6

Action de l'apport ionique sur la diurèse du rat
(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	5	1,5 $\pm 0,6$ (0,3)	2,2 $\pm 0,8$ (0,4)	2,5 $\pm 1,1$ (0,5)	3,0 $\pm 1,1$ (0,5)	3,7 $\pm 1,2$ (0,5)	4,0 $\pm 1,3$ (0,6)	4,1 $\pm 1,4$ (0,6)	4,4 $\pm 1,2$ (0,5)	6,0 $\pm 1,3$ (0,6)
KNO ₃ 1,75 mg / l 0,42 ml / kg	5	1,3 $\pm 0,5$ (0,2)	1,9 $\pm 0,8$ (0,3)	2,2 $\pm 1,0$ (0,5)	2,7 $\pm 1,1$ (0,5)	3,5 $\pm 1,1$ (0,5)	3,9 $\pm 1,3$ (0,6)	4,2 $\pm 1,3$ (0,6)	4,3 $\pm 1,3$ (0,6)	5,7 $\pm 1,5$ (0,7)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg dans NaCl 2,45 % 5 ml / 100 g	5	2,3 $\pm 0,5$ (0,2)	3,3 $\pm 0,6$ (0,3)	3,6 $\pm 0,7$ (0,3)	3,8 $\pm 0,8$ (0,4)	4,0 $\pm 0,7$ (0,3)	4,1 $\pm 0,8$ (0,4)	4,2 $\pm 0,8$ (0,4)	4,4 $\pm 0,8$ (0,4)	6,3 $\pm 1,2$ (0,5)

Tableau 7**Action de l'Orthosiphon sur la diurèse du rat****a) Avec surcharge**(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	14	1,3 $\pm 0,6$ (0,2)	1,5 $\pm 0,5$ (0,2)	1,9 $\pm 0,6$ (0,2)	2,5 $\pm 0,8$ (0,2)	3,0 $\pm 0,8$ (0,2)	3,4 $\pm 0,8$ (0,2)	3,8 $\pm 0,8$ (0,2)	3,9 $\pm 0,8$ (0,2)	5,7 $\pm 1,1$ (0,3)
Orthosiphon 50 mg / kg	13	1,7 $\pm 0,5$ (0,2)	2,2 $\pm 0,5$ (0,2)	3,0 $\pm 0,7$ (0,2)	4,0 $\pm 0,9$ (0,3)	5,2 $\pm 1,2$ (0,3)	5,6 $\pm 1,2$ (0,3)	5,8 $\pm 1,3$ (0,4)	5,9 $\pm 1,3$ (0,4)	6,9 $\pm 1,2$ (0,3)

b) Sans surcharge

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,9 %	14	0,61 $\pm 0,22$	0,68 $\pm 0,19$	0,70 $\pm 0,20$	0,81 $\pm 0,18$	0,95 $\pm 0,20$	1,03 $\pm 0,19$	1,12 $\pm 0,19$	1,25 $\pm 0,30$	2,77 $\pm 0,52$
Orthosiphon 50 mg / kg	15	0,56 $\pm 0,13$	0,67 $\pm 0,19$	0,86 $\pm 0,24$	1,06 $\pm 0,30$	1,44 $\pm 0,47$	1,75 $\pm 0,58$	1,90 $\pm 0,57$	2,08 $\pm 0,58$	3,20 $\pm 0,62$

Tableau 8**Action de la Piloselle sur la diurèse du rat**(moyenne \pm écart type (écart réduit) ml d'urine / 100 g poids corporel)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	28	1,5 $\pm 0,6$ (0,1)	1,8 $\pm 0,6$ (0,1)	2,1 $\pm 0,6$ (0,1)	2,7 $\pm 0,8$ (0,2)	3,3 $\pm 0,9$ (0,2)	3,7 $\pm 0,9$ (0,2)	4,0 $\pm 0,9$ (0,2)	4,1 $\pm 0,9$ (0,2)	6,0 $\pm 1,0$ (0,2)
Piloselle 50 mg / kg	14	1,3 $\pm 0,5$ (0,1)	1,6 $\pm 0,5$ (0,2)	2,1 $\pm 0,6$ (0,2)	2,8 $\pm 0,6$ (0,2)	3,4 $\pm 0,7$ (0,2)	3,9 $\pm 0,8$ (0,2)	4,3 $\pm 0,9$ (0,2)	4,4 $\pm 0,9$ (0,2)	6,3 $\pm 1,4$ (0,4)
Piloselle 200 mg / kg	14	1,9 $\pm 0,4$ (0,1)	2,5 $\pm 0,4$ (0,1)	3,0 $\pm 0,5$ (0,1)	3,5 $\pm 0,6$ (0,2)	4,4 $\pm 0,6$ (0,2)	4,9 $\pm 0,7$ (0,2)	5,3 $\pm 0,6$ (0,2)	5,4 $\pm 0,6$ (0,2)	7,0 $\pm 0,5$ (0,2)

Tableau 9**Action du Sureau sur la diurèse du rat**

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	15	1,6 ± 0,5 (0,1)	2,0 ± 0,5 (0,1)	2,2 ± 0,6 (0,2)	2,8 ± 0,7 (0,2)	3,7 ± 0,7 (0,2)	4,0 ± 0,9 (0,2)	4,4 ± 0,9 (0,2)	4,6 ± 0,9 (0,2)	6,4 ± 1,0 (0,3)
Sureau extrait aqueux 50 mg / kg	9	1,9 ± 0,5 (0,2)	2,4 ± 0,4 (0,1)	3,1 ± 0,8 (0,3)	4,1 ± 0,9 (0,3)	5,0 ± 0,8 (0,3)	5,5 ± 0,8 (0,3)	5,8 ± 0,8 (0,3)	6,0 ± 0,8 (0,3)	7,5 ± 0,8 (0,3)
Sureau extrait etoh sans centrifugat. 50 mg / kg	10	1,9 ± 0,5 (0,2)	2,3 ± 0,5 (0,2)	2,7 ± 0,6 (0,2)	3,3 ± 0,7 (0,2)	4,4 ± 0,5 (0,2)	4,7 ± 0,8 (0,3)	4,8 ± 0,9 (0,3)	5,1 ± 0,9 (0,3)	7,4 ± 1,1 (0,4)
Sureau extrait etoh avec centrifugat. 50 mg / kg	9	1,7 ± 0,6 (0,2)	2,0 ± 0,7 (0,2)	2,4 ± 0,7 (0,2)	2,8 ± 0,7 (0,2)	3,2 ± 0,6 (0,2)	3,8 ± 0,8 (0,3)	4,0 ± 0,9 (0,3)	4,3 ± 0,8 (0,3)	6,6 ± 1,1 (0,4)

Tableau 10**Action du Fenouil sur la diurèse du rat**a) *Extrait aqueux et alcoolique à 14° (200 mg / kg)*

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	12	1,6 ± 0,5 (0,1)	2,0 ± 0,5 (0,2)	2,4 ± 0,5 (0,2)	2,9 ± 0,6 (0,2)	3,4 ± 0,6 (0,2)	4,0 ± 0,8 (0,2)	4,2 ± 0,9 (0,3)	4,6 ± 0,8 (0,2)	8,0 ± 1,7 (0,5)
Fenouil extrait aqueux 200 mg / kg	10	0,7 ± 0,3 (0,1)	1,3 ± 0,5 (0,2)	2,1 ± 0,6 (0,2)	2,7 ± 0,5 (0,2)	3,6 ± 0,8 (0,3)	4,1 ± 0,9 (0,3)	4,4 ± 0,9 (0,3)	4,8 ± 0,9 (0,3)	7,6 ± 1,4 (0,5)
Fenouil extrait alcool 14° 200 mg / kg	10	1,4 ± 0,5 (0,2)	2,0 ± 0,6 (0,2)	2,5 ± 0,8 (0,3)	3,6 ± 0,7 (0,2)	4,5 ± 0,8 (0,3)	4,9 ± 0,8 (0,25)	5,0 ± 0,7 (0,2)	5,3 ± 0,7 (0,23)	7,7 ± 1,2 (0,4)

b) Extrait alcoolique à 96° (200 mg / kg)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	10	1,4 ± 0,8 (0,2)	2,1 ± 0,6 (0,2)	2,8 ± 0,9 (0,3)	3,7 ± 1,3 (0,4)	4,5 ± 1,4 (0,5)	5,0 ± 1,7 (0,5)	5,2 ± 1,7 (0,6)	5,5 ± 1,8 (0,6)	7,3 ± 2,1 (0,7)
Fenouil extrait alcool 96° 200 mg / kg	10	1,5 ± 0,5 (0,2)	2,3 ± 0,6 (0,2)	3,2 ± 0,8 (0,3)	4,3 ± 0,9 (0,3)	5,2 ± 1,0 (0,3)	5,6 ± 1,3 (0,4)	5,8 ± 1,3 (0,4)	6,0 ± 1,2 (0,4)	8,0 ± 1,6 (0,5)

c) Œnolé à 24 % (200 mg / kg)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	18	1,5 ± 0,5 (0,1)	2,2 ± 0,7 (0,2)	2,6 ± 0,9 (0,2)	3,2 ± 1,1 (0,3)	3,9 ± 1,3 (0,3)	4,4 ± 1,4 (0,4)	4,7 ± 1,6 (0,4)	4,9 ± 1,5 (0,4)	7,4 ± 1,8 (0,4)
Fenouil œnolé 24 % 200 mg / kg	20	1,6 ± 0,4 (0,1)	2,2 ± 0,5 (0,1)	3,0 ± 0,7 (0,2)	4,1 ± 0,8 (0,2)	4,8 ± 0,9 (0,2)	5,2 ± 1,0 (0,2)	5,5 ± 1,1 (0,2)	5,7 ± 1,1 (0,2)	7,6 ± 1,5 (0,3)

d) Œnolé à 12 % (100 mg / kg)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	14	1,4 ± 0,5 (0,1)	2,0 ± 0,6 (0,2)	2,4 ± 0,7 (0,2)	2,9 ± 0,9 (0,3)	3,6 ± 1,2 (0,3)	4,2 ± 1,3 (0,3)	4,5 ± 1,4 (0,4)	4,7 ± 1,4 (0,4)	7,6 ± 1,7 (0,5)
Fenouil œnolé 12 % 100 mg / kg	13	1,5 ± 0,5 (0,2)	2,1 ± 0,5 (0,2)	2,7 ± 0,7 (0,2)	3,8 ± 0,8 (0,2)	4,6 ± 0,7 (0,2)	5,0 ± 0,7 (0,2)	5,3 ± 0,7 (0,2)	5,5 ± 0,7 (0,2)	7,7 ± 1,0 (0,3)

e) *œnolé* à 6 % (50 mg / kg)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	1,3 ± 0,5 (0,1)	1,9 ± 0,5 (0,1)	2,1 ± 0,6 (0,2)	2,7 ± 0,6 (0,2)	3,3 ± 0,7 (0,2)	3,8 ± 0,9 (0,2)	4,1 ± 1,0 (0,3)	4,4 ± 1,0 (0,3)	5,9 ± 1,3 (0,3)
Fenouil <i>œnolé</i> 6% 50 mg / kg	15	1,2 ± 0,4 (0,1)	2,0 ± 0,6 (0,2)	2,6 ± 0,7 (0,2)	3,4 ± 0,9 (0,2)	4,2 ± 1,2 (0,3)	4,6 ± 1,3 (0,3)	4,8 ± 1,4 (0,4)	5,0 ± 1,4 (0,4)	6,3 ± 1,2 (0,3)

f) *œnolé* à 3 % (25 mg / kg)

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	9	1,4 ± 0,5 (0,2)	2,3 ± 0,6 (0,2)	2,8 ± 0,9 (0,3)	3,4 ± 1,1 (0,4)	4,2 ± 1,2 (0,4)	4,6 ± 1,4 (0,5)	4,9 ± 1,4 (0,5)	5,0 ± 1,4 (0,5)	7,5 ± 1,2 (0,4)
Fenouil <i>œnolé</i> 3% 25 mg / kg	10	1,8 ± 0,4 (0,1)	2,4 ± 0,4 (0,1)	3,1 ± 0,8 (0,3)	3,8 ± 1,0 (0,3)	4,3 ± 1,1 (0,3)	4,7 ± 0,9 (0,3)	4,9 ± 1,0 (0,3)	5,3 ± 1,0 (0,3)	7,8 ± 1,4 (0,4)

Tableau 11**Action de la Busserole sur la diurèse du rat****a) - Busserole en S. I. P. F. 2,5 mg / kg**

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	8	1,4 ± 0,5 (0,2)	1,6 ± 0,5 (0,2)	1,9 ± 0,5 (0,2)	2,2 ± 0,6 (0,2)	2,6 ± 0,7 (0,3)	3,0 ± 0,7 (0,2)	3,4 ± 0,9 (0,3)	3,7 ± 0,7 (0,3)	5,6 ± 0,9 (0,3)
S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	1,6 ± 0,5 (0,2)	2,3 ± 0,6 (0,2)	2,8 ± 0,8 (0,3)	3,4 ± 1,0 (0,3)	3,8 ± 1,2 (0,4)	4,3 ± 1,0 (0,3)	4,5 ± 1,0 (0,3)	4,8 ± 1,0 (0,3)	5,9 ± 1,3 (0,4)

c) - Busserole en S. I. P. F. 5 mg / kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	8	1,2 ± 0,5 (0,2)	1,5 ± 0,5 (0,2)	1,8 ± 0,4 (0,1)	2,0 ± 0,6 (0,2)	2,5 ± 0,6 (0,2)	2,9 ± 0,6 (0,2)	3,3 ± 0,7 (0,3)	3,6 ± 0,7 (0,3)	5,2 ± 0,9 (0,3)
S. I. P. F. 5 mg / kg	9	1,3 ± 0,4 (0,1)	2,0 ± 0,5 (0,2)	2,5 ± 0,6 (0,2)	2,7 ± 0,7 (0,2)	3,5 ± 1,1 (0,4)	4,2 ± 1,5 (0,5)	4,6 ± 1,7 (0,6)	5,0 ± 1,7 (0,6)	6,3 ± 1,8 (0,6)

d) - Busserole en S. I. P. F. 10 mg / kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	8	1,2 ± 0,5 (0,2)	1,5 ± 0,4 (0,1)	1,8 ± 0,3 (0,1)	2,1 ± 0,5 (0,2)	2,5 ± 0,5 (0,2)	2,8 ± 0,5 (0,2)	3,1 ± 0,6 (0,2)	3,5 ± 0,7 (0,3)	5,2 ± 1,3 (0,5)
S. I. P. F. 10 mg / kg	9	0,9 ± 0,4 (0,1)	1,4 ± 0,6 (0,2)	1,9 ± 0,6 (0,2)	2,6 ± 0,5 (0,2)	3,2 ± 0,6 (0,2)	3,9 ± 0,9 (0,3)	4,5 ± 1,0 (0,3)	5,0 ± 1,0 (0,3)	6,7 ± 1,2 (0,4)

e) - Busserole en S. I. P. F. 25 mg / kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	4	1,1 ± 0,4 (0,2)	1,6 ± 0,3 (0,1)	1,8 ± 0,4 (0,2)	2,2 ± 0,6 (0,3)	2,6 ± 0,6 (0,3)	2,9 ± 0,6 (0,3)	3,1 ± 0,8 (0,4)	3,5 ± 1,0 (0,5)	5,4 ± 1,7 (0,9)
S. I. P. F. 25 mg / kg	5	0,4 ± 0,1 (0,1)	0,5 ± 0,3 (0,1)	0,6 ± 0,2 (0,1)	1,4 ± 0,5 (0,2)	2,1 ± 0,5 (0,2)	2,5 ± 0,6 (0,3)	2,9 ± 0,9 (0,4)	3,3 ± 1,0 (0,5)	5,3 ± 1,8 (0,8)

f) - Busserole en S. I. P. F. et extrait alcoolique 30° 50 mg / kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	5	1,2 ± 0,4 (0,2)	1,3 ± 0,4 (0,2)	1,9 ± 0,4 (0,2)	2,4 ± 0,4 (0,2)	2,8 ± 0,3 (0,1)	3,2 ± 0,3 (0,2)	3,7 ± 0,2 (0,1)	4,3 ± 0,6 (0,3)	6,3 ± 0,3 (0,2)
S. I. P. F. 50 mg / kg	5	0,6 ± 0,3 (0,1)	1,1 ± 1,0 (0,4)	1,4 ± 1,6 (0,7)	2,2 ± 2,0 (0,9)	3,0 ± 2,0 (0,9)	3,6 ± 2,2 (1,0)	3,8 ± 2,1 (0,9)	4,2 ± 1,9 (0,9)	6,4 ± 2,0 (0,9)
Extrait alcoolique 50 mg / kg	5	0,6 ± 0,2 (0,1)	0,6 ± 0,2 (0,1)	0,9 ± 0,4 (0,2)	1,6 ± 0,8 (0,3)	2,5 ± 0,9 (0,4)	3,0 ± 0,9 (0,4)	3,3 ± 1,1 (0,5)	3,8 ± 0,9 (0,4)	6,3 ± 1,3 (0,6)

g) - Busserole en extrait aqueux 50 mg / kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	15	1,4 ± 0,4 (0,1)	1,6 ± 0,5 (0,1)	1,8 ± 0,5 (0,2)	2,4 ± 0,7 (0,2)	2,9 ± 0,7 (0,2)	3,4 ± 0,9 (0,2)	3,6 ± 0,9 (0,2)	3,9 ± 0,9 (0,2)	5,8 ± 1,4 (0,4)
Extrait aqueux 50 mg / kg	14	1,6 ± 0,5 (0,1)	2,1 ± 0,6 (0,2)	2,6 ± 0,6 (0,2)	3,6 ± 0,8 (0,2)	4,5 ± 1,1 (0,3)	5,2 ± 1,3 (0,4)	5,6 ± 1,3 (0,4)	5,7 ± 1,3 (0,3)	7,1 ± 1,0 (0,3)

h) - Busserole en S. I. P. F. et extrait alcoolique 30° 200 mg/kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	4	1,8 ± 0,6 (0,3)	2,3 ± 0,3 (0,2)	2,7 ± 0,5 (0,2)	3,3 ± 0,6 (0,3)	3,6 ± 0,7 (0,4)	4,2 ± 0,7 (0,3)	4,7 ± 0,9 (0,5)	5,1 ± 0,6 (0,3)	7,4 ± 0,8 (0,4)
S. I. P. F. 200 mg / kg	5	0,5 ± 0,2 (0,1)	0,5 ± 0,2 (0,1)	0,6 ± 0,2 (0,1)	1,0 ± 0,6 (0,3)	1,4 ± 0,8 (0,4)	1,8 ± 0,9 (0,4)	2,0 ± 0,9 (0,4)	2,2 ± 0,7 (0,3)	3,4 ± 0,5 (0,2)
Extrait alcoolique 30° 200 mg / kg	5	0,4 ± 0,2 (0,1)	0,4 ± 0,2 (0,1)	0,4 ± 0,2 (0,1)	0,6 ± 0,5 (0,2)	0,8 ± 0,8 (0,4)	0,9 ± 1,1 (0,5)	1,1 ± 1,1 (0,5)	1,3 ± 1,3 (0,6)	2,9 ± 1,3 (0,6)

i) - Busserole en extrait aqueux 200 mg/kg

Traitement	n	HEURE								
		1	2	3	4	5	6	7	8	24
Témoin NaCl 0,45 %	15	1,5 ± 0,4 (0,1)	1,8 ± 0,4 (0,1)	2,2 ± 0,5 (0,1)	2,8 ± 0,5 (0,1)	3,6 ± 0,7 (0,2)	4,1 ± 0,7 (0,2)	4,4 ± 0,7 (0,2)	4,6 ± 0,7 (0,2)	6,4 ± 0,8 (0,2)
Extrait aqueux 200 mg / kg	15	1,6 ± 0,6 (0,2)	2,3 ± 0,7 (0,2)	2,8 ± 0,8 (0,2)	3,7 ± 0,7 (0,2)	4,9 ± 0,9 (0,2)	5,9 ± 0,9 (0,2)	6,5 ± 0,8 (0,2)	6,8 ± 0,9 (0,2)	8,0 ± 0,7 (0,2)

Tableau 12

Temps d'élimination TE₅₀ et TE₁₀₀ en % par rapport aux temps des témoins
(traitement dissout dans NaCl 0,45 % 5 ml / 100 g)

PLANTE TRAITEMENT	Extrait	Dose	N	% TE 50	% TE 100
Témoin	NaCl 0,45 %	5 ml / kg	/	100	100
	Vin blanc 14°	0,42 ml / kg	/	100	100
Théophylline	/	5 mg / kg	10	118	85
Furosémide	/	10 mg / kg	19	19	15
Hydrochlorothiazide	/	10 mg / kg	10	41	35
Vin blanc 14°	/	0,42 ml / kg	16	100	124
Vin blanc 14°	/	4,20 ml / kg	16	141	179
Alcool 14°	/	0,42 ml / kg	10	74	68
KN 03 1,75 mg / l	/	0,42 ml / kg	5	175	118
Vin blanc 14° dans NaCl 2,45 %		0,42 ml / kg	5	63	93
Orthosiphon	Aqueux	50 mg / kg	13	59	27
Piloselle	Aqueux	50 mg / kg	14	97	82
		200 mg / kg	14	54	40
Sureau	Aqueux	50 mg / kg	9	63	45
	Hydroalcoolique sans centrifugation	50 mg / kg	10	74	67
	Hydroalcoolique avec centrifugation	50 mg / kg	9	91	116
Fenouil	Aqueux	200 mg / kg	10	112	90
	Hydroalcoolique 14°	200 mg / kg	10	91	69
	Alcool 96°	200 mg / kg	10	85	79
	Énolé 24 %	200 mg / kg	20	88	61
	Énolé 12 %	100 mg / kg	13	82	61
	Énolé 6 %	50 mg / kg	15	75	53
	Énolé 3 %	25 mg / kg	10	91	64
Busserole	S.I.P.F.	2,5 mg / kg	10	49	61
	S.I.P.F.	5 mg / kg	9	61	36
	S.I.P.F.	10 mg / kg	9	76	34
	S.I.P.F.	25 mg / kg	5	128	103
	S.I.P.F.	50 mg / kg	5	104	102
	Hydroalcoolique 30°	50 mg / kg	5	118	115
	Aqueux	50 mg / kg	14	67	34
	S.I.P.F.	200 mg / kg	5	477	jamais élimine
	Hydroalcoolique 30°	200 mg / kg	5	785	jamais élimine
	Aqueux	200 mg / kg	15	85	42

Tableau 13

Paramètres urinaires avec le Furosémide 10 mg / kg
(Moyenne \pm écart type (écart type réduit))

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	0,294 \pm 0,077 (0,022)	0,216 \pm 0,085 (0,024)	0,209 \pm 0,044 (0,012)	1,040 \pm 0,354 (0,102)	0,443 \pm 0,084 (0,024)	0,417 \pm 0,102 (0,029)	0,390 \pm 0,101 (0,029)	1,085 \pm 0,160 (0,046)
Furosémide 10 mg / kg	14	0,457 \pm 0,085 (0,023)	0,363 \pm 0,083 (0,022)	0,191 \pm 0,049 (0,013)	1,937 \pm 0,316 (0,085)	0,499 \pm 0,082 (0,022)	0,428 \pm 0,087 (0,023)	0,348 \pm 0,069 (0,018)	1,243 \pm 0,225 (0,060)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	69,7 \pm 15,7 (4,5)	51,3 \pm 19,5 (5,6)	50,4 \pm 12,1 (3,4)	75,4 \pm 14,1 (4,1)	70,1 \pm 13,1 (3,8)	65,8 \pm 14,6 (4,2)
Furosémide 10 mg / kg	14	81,8 \pm 13,6 (3,6)	65,0 \pm 13,6 (3,6)	37,9 \pm 14,5 (3,8)	77,75 \pm 12,82 (3,49)	66,4 \pm 12,8 (3,4)	54,1 \pm 9,8 (2,6)

Tableau 14**Paramètres urinaires avec l'Hydrochlorothiazide 10 mg / kg***a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g*

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	10	0,298 ± 0,090 (0,029)	0,208 ± 0,106 (0,033)	0,192 ± 0,047 (0,015)	1,043 ± 0,300 (0,095)	0,568 ± 0,160 (0,051)	0,444 ± 0,158 (0,050)	0,430 ± 0,090 (0,028)	1,032 ± 0,271 (0,085)
Hydrochloro- thiazide 10 mg / kg	10	0,580 ± 0,136 (0,043)	0,416 ± 0,113 (0,036)	0,293 ± 0,056 (0,018)	1,421 ± 0,264 (0,083)	0,660 ± 0,155 (0,051)	0,493 ± 0,135 (0,045)	0,480 ± 0,105 (0,035)	1,037 ± 0,198 (0,066)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	10	76,0 ± 13,9 (4,4)	52,1 ± 19,1 (6,2)	49,4 ± 7,2 (2,2)	90,7 ± 16,5 (5,2)	70,2 ± 16,4 (5,2)	69,3 ± 10,0 (3,2)
Hydrochloro- thiazide 10 mg / kg	10	103,6 ± 7,7 (2,4)	74,1 ± 10,0 (3,2)	52,9 ± 6,9 (2,2)	92,7 ± 7,3 (2,4)	69,2 ± 9,7 (3,2)	67,4 ± 5,8 (1,9)

Tableau 15**Paramètres urinaires avec le vin blanc 14°****a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g**

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	17	0,300 ± 0,087 (0,021)	0,224 ± 0,098 (0,024)	0,218 ± 0,045 (0,011)	0,996 ± 0,312 (0,076)	0,444 ± 0,092 (0,022)	0,420 ± 0,098 (0,024)	0,397 ± 0,066 (0,016)	1,065 ± 0,184 (0,045)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	0,310 ± 0,106 (0,027)	0,210 ± 0,107 (0,027)	0,225 ± 0,065 (0,016)	0,885 ± 0,240 (0,060)	0,432 ± 0,108 (0,027)	0,378 ± 0,116 (0,029)	0,389 ± 0,084 (0,021)	0,961 ± 0,175 (0,044)
Vin blanc 14° 4,2 ml / kg	11	0,132 ± 0,060 (0,181)	0,042 ± 0,028 (0,008)	0,175 ± 0,076 (0,023)	0,239 ± 0,120 (0,036)	0,320 ± 0,065 (0,019)	0,216 ± 0,072 (0,022)	0,345 ± 0,083 (0,025)	0,623 ± 0,152 (0,046)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	17	69,9 ± 16,9 (4,1)	51,7 ± 19,8 (4,8)	51,5 ± 11,1 (2,7)	75,0 ± 13,5 (3,2)	71,2 ± 15,9 (3,8)	67,3 ± 12,0 (2,9)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	71,6 ± 18,2 (4,5)	47,5 ± 18,6 (4,6)	52,86 ± 13,20 (3,30)	74,3 ± 15,4 (3,8)	64,7 ± 16,5 (4,1)	68,3 ± 19,1 (4,8)
Vin blanc 14° 4,2 ml / kg	11	40,1 ± 8,0 (2,4)	12,5 ± 5,4 (1,6)	56,24 ± 20,97 (6,32)	58,8 ± 13,5 (4,1)	38,7 ± 9,8 (2,9)	63,8 ± 19,4 (5,8)

Tableau 16**Paramètres urinaires avec Alcool 14°****a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g**

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	0,303 ± 0,091 (0,026)	0,168 ± 0,061 (0,017)	0,261 ± 0,066 (0,019)	0,660 ± 0,213 (0,062)	0,531 ± 0,143 (0,041)	0,434 ± 0,146 (0,042)	0,557 ± 0,193 (0,056)	0,799 ± 0,143 (0,041)
Alcool 14°	10	0,349 ± 0,064 (0,020)	0,219 ± 0,063 (0,020)	0,273 ± 0,051 (0,016)	0,849 ± 0,263 (0,083)	0,575 ± 0,091 (0,029)	0,510 ± 0,114 (0,036)	0,593 ± 0,093 (0,030)	0,872 ± 0,190 (0,060)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	66,2 ± 14,3 (4,1)	36,8 ± 10,5 (3,1)	57,1 ± 10,6 (3,1)	66,5 ± 13,0 (3,7)	53,8 ± 11,4 (3,3)	68,2 ± 14,0 (4,0)
Alcool 14°	10	68,3 ± 7,3 (2,3)	45,3 ± 14,9 (4,7)	53,7 ± 8,8 (2,8)	69,9 ± 8,1 (2,5)	61,9 ± 10,9 (3,4)	72,3 ± 11,0 (3,5)

Tableau 17**Paramètres urinaires avec l'apport ionique***a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g*

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	5	0,147 ± 0,069 (0,031)	0,143 ± 0,076 (0,034)	0,163 ± 0,042 (0,019)	0,858 ± 0,338 (0,151)	0,227 ± 0,078 (0,035)	0,227 ± 0,072 (0,032)	0,266 ± 0,034 (0,015)	0,847 ± 0,226 (0,101)
KNO ₃ 1,75 mg / l 0,42 ml / kg	5	0,171 ± 0,091 (0,041)	0,170 ± 0,104 (0,047)	0,158 ± 0,078 (0,035)	1,072 ± 0,331 (0,148)	0,261 ± 0,081 (0,036)	0,282 ± 0,085 (0,038)	0,264 ± 0,079 (0,035)	1,106 ± 0,289 (0,129)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg dans NaCl 2,45 %	5	1,384 ± 0,181 (0,081)	1,400 ± 0,226 (0,101)	0,369 ± 0,035 (0,016)	3,780 ± 0,353 (0,178)	1,840 ± 0,236 (0,106)	1,975 ± 0,240 (0,107)	0,603 ± 0,081 (0,036)	3,282 ± 0,129 (0,058)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	5	32,6 ± 7,8 (3,5)	31,0 ± 10,0 (4,5)	38,5 ± 8,9 (4,0)	37,3 ± 7,3 (3,3)	37,4 ± 6,1 (2,7)	45,5 ± 8,5 (3,8)
KNO ₃ 1,75 mg / l 0,42 ml / kg	5	39,6 ± 13,0 (5,8)	40,0 ± 19,1 (8,5)	38,1 ± 16,8 (7,5)	47,0 ± 11,0 (4,9)	50,8 ± 11,6 (5,2)	48,5 ± 16,1 (7,2)
Vin blanc 14° 0,42 ml / kg dans NaCl 2,45 %	5	378,3 ± 43,9 (19,6)	382,7 ± 57,1 (25,5)	100,9 ± 8,2 (3,6)	503,1 ± 57,8 (25,8)	540,1 ± 59,3 (26,5)	164,8 ± 20,0 (8,9)

Tableau 18**Paramètres urinaires avec l'Orthosiphon**

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	14	0,223 ± 0,089 (0,024)	0,186 ± 0,051 (0,014)	0,174 ± 0,036 (0,010)	1,102 ± 0,291 (0,078)	0,361 ± 0,125 (0,033)	0,337 ± 0,088 (0,024)	0,350 ± 0,103 (0,028)	0,996 ± 0,196 (0,052)
Orthosiphon 50 mg / kg	13	0,337 ± 0,102 (0,028)	0,258 ± 0,116 (0,033)	0,244 ± 0,093 (0,026)	1,046 ± 0,181 (0,050)	0,442 ± 0,123 (0,034)	0,384 ± 0,114 (0,032)	0,361 ± 0,103 (0,029)	1,061 ± 0,131 (0,036)
Témoin NaCl 0,9 %	14	0,139 ± 0,046 (0,012)	0,086 ± 0,028 (0,007)	0,125 ± 0,043 (0,011)	0,704 ± 0,213 (0,057)	0,236 ± 0,073 (0,020)	0,136 ± 0,041 (0,011)	0,307 ± 0,079 (0,021)	0,437 ± 0,091 (0,024)
Orthosiphon 50 mg / kg sans surcharge	15	0,177 ± 0,037 (0,010)	0,108 ± 0,030 (0,010)	0,188 ± 0,053 (0,014)	0,596 ± 0,166 (0,043)	0,282 ± 0,050 (0,013)	0,177 ± 0,040 (0,010)	0,358 ± 0,079 (0,020)	0,509 ± 0,117 (0,030)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	PH	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	14	59,2 ± 24,0 (6,4)	48,9 ± 12,1 (3,2)	46,4 ± 13,3 (3,5)	8,43 ± 0,20 (0,05)	64,8 ± 21,0 (5,6)	60,1 ± 12,2 (3,2)	61,5 ± 11,5 (3,1)
Orthosiphon 50 mg / kg	13	56,9 ± 13,3 (3,7)	43,0 ± 15,0 (4,2)	41,0 ± 11,9 (3,3)	8,41 ± 0,16 (0,05)	63,7 ± 14,3 (3,9)	55,2 ± 13,1 (3,6)	52,0 ± 11,0 (3,1)
Témoin NaCl 0,9 %	14	115,7 ± 46,2 (12,3)	70,1 ± 25,7 (6,8)	105,4 ± 48,1 (12,8)	8,55 ± 0,26 (0,07)	86,0 ± 26,7 (7,1)	48,5 ± 13,2 (3,5)	112,2 ± 28,6 (7,6)
Orthosiphon 50 mg / kg sans surcharge	15	91,0 ± 28,8 (7,4)	54,2 ± 16,2 (4,2)	98,5 ± 39,6 (10,2)	8,50 ± 0,36 (0,09)	92,0 ± 26,4 (6,8)	57,1 ± 18,0 (4,6)	117,2 ± 39,7 (10,2)

Tableau 19**Paramètres urinaires avec la Piloselle**

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	28	0,203 ± 0,094 (0,018)	0,156 ± 0,064 (0,012)	0,155 ± 0,053 (0,010)	1,012 ± 0,266 (0,050)	0,322 ± 0,128 (0,025)	0,296 ± 0,100 (0,019)	0,348 ± 0,092 (0,018)	0,853 ± 0,198 (0,038)
Piloselle 50 mg / kg	12	0,192 ± 0,082 (0,024)	0,190 ± 0,119 (0,034)	0,204 ± 0,065 (0,019)	0,934 ± 0,533 (0,154)	0,301 ± 0,074 (0,021)	0,349 ± 0,153 (0,044)	0,369 ± 0,078 (0,023)	0,958 ± 0,375 (0,108)
Piloselle 200 mg / kg	14	0,218 ± 0,067 (0,018)	0,159 ± 0,056 (0,015)	0,201 ± 0,054 (0,014)	0,798 ± 0,185 (0,049)	0,331 ± 0,111 (0,030)	0,300 ± 0,098 (0,026)	0,363 ± 0,125 (0,034)	0,843 ± 0,138 (0,037)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	PH	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	28	50,3 ± 23,4 (4,4)	38,3 ± 15,9 (3,0)	39,1 ± 17,0 (3,2)	8,6 ± 0,3 (0,1)	54,2 ± 20,9 (4,0)	49,9 ± 16,3 (3,1)	59,0 ± 16,2 (3,1)
Piloselle 50 mg / kg	12	43,5 ± 14,6 (4,2)	42,8 ± 25,4 (7,3)	47,1 ± 13,7 (3,9)	8,4 ± 0,5 (0,1)	46,0 ± 11,4 (3,3)	52,5 ± 20,2 (5,8)	57,4 ± 16,3 (4,7)
Piloselle 200 mg / kg	14	40,6 ± 13,1 (3,5)	29,3 ± 9,8 (2,6)	37,3 ± 10,7 (2,8)	8,5 ± 0,3 (0,1)	47,2 ± 14,9 (3,9)	42,8 ± 12,9 (3,4)	51,7 ± 16,7 (4,4)

Tableau 20**Paramètres urinaires avec le Sureau**

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	15	0,248 ± 0,109 (0,029)	0,178 ± 0,095 (0,025)	0,171 ± 0,065 (0,017)	1,012 ± 0,326 (0,087)	0,385 ± 0,101 (0,027)	0,244 ± 0,092 (0,025)	0,235 ± 0,054 (0,014)	1,018 ± 0,247 (0,066)
Sureau Extrait aqueux 50 mg / kg	9	0,396 ± 0,138 (0,046)	0,280 ± 0,101 (0,034)	0,260 ± 0,079 (0,026)	1,063 ± 0,181 (0,060)	0,495 ± 0,132 (0,044)	0,354 ± 0,104 (0,035)	0,314 ± 0,084 (0,028)	1,124 ± 0,144 (0,048)
Sureau extrait hydroalcoolique sans centrifugation 50 mg / kg	10	0,269 ± 0,138 (0,044)	0,204 ± 0,132 (0,042)	0,184 ± 0,092 (0,026)	1,086 ± 0,375 (0,119)	0,415 ± 0,118 (0,039)	0,319 ± 0,134 (0,045)	0,281 ± 0,087 (0,029)	1,164 ± 0,360 (0,120)
Sureau extrait hydroalcoolique avec centrifugation 50 mg / kg	9	0,250 ± 0,106 (0,035)	0,178 ± 0,089 (0,029)	0,190 ± 0,065 (0,022)	0,908 ± 0,216 (0,072)	0,394 ± 0,102 (0,034)	0,295 ± 0,140 (0,046)	0,286 ± 0,088 (0,029)	0,993 ± 0,203 (0,068)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	PH	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	15	54,1 ± 21,5 (5,7)	38,1 ± 17,7 (4,7)	38,3 ± 16,0 (4,3)	8,8 ± 0,1 (0,04)	61,2 ± 19,0 (5,1)	38,6 ± 15,7 (4,2)	37,1 ± 9,5 (2,5)
Sureau Extrait aqueux 50 mg / kg	9	65,2 ± 18,1 (6,0)	46,3 ± 14,8 (4,9)	43,0 ± 10,6 (3,5)	8,8 ± 0,1 (0,04)	65,8 ± 15,0 (5,0)	47,2 ± 13,6 (4,5)	41,6 ± 9,8 (3,2)
Sureau extrait hydroalcoolique sans centrifugation 50 mg / kg	10	54,1 ± 27,2 (8,6)	42,0 ± 28,3 (8,9)	36,9 ± 17,6 (5,5)	8,8 ± 0,1 (0,04)	59,2 ± 20,8 (6,9)	45,3 ± 20,3 (6,7)	39,0 ± 11,0 (3,7)
Sureau extrait hydroalcoolique avec centrifugation 50 mg / kg	9	58,1 ± 19,1 (6,3)	41,2 ± 17,5 (5,8)	44,8 ± 12,3 (4,1)	8,8 ± 0,2 (0,05)	59,7 ± 9,6 (3,2)	43,5 ± 15,8 (5,2)	43,1 ± 8,6 (2,8)

Tableau 21**Paramètres urinaires avec le Fenouil**

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	0,303 ± 0,090 (0,026)	0,168 ± 0,059 (0,017)	0,261 ± 0,066 (0,019)	0,660 ± 0,215 (0,062)	0,531 ± 0,142 (0,041)	0,434 ± 0,145 (0,042)	0,559 ± 0,194 (0,056)	0,799 ± 0,142 (0,041)
Fenouil Extrait aqueux 200 mg / kg	10	0,357 ± 0,113 (0,036)	0,180 ± 0,079 (0,025)	0,305 ± 0,066 (0,021)	0,583 ± 0,193 (0,061)	0,552 ± 0,158 (0,050)	0,414 ± 0,142 (0,045)	0,529 ± 0,120 (0,038)	0,799 ± 0,158 (0,050)
Fenouil extrait alcoolique 14° 200 mg / kg	10	0,386 ± 0,082 (0,026)	0,263 ± 0,079 (0,025)	0,292 ± 0,073 (0,023)	0,904 ± 0,209 (0,066)	0,550 ± 0,142 (0,045)	0,459 ± 0,152 (0,048)	0,513 ± 0,161 (0,051)	0,901 ± 0,164 (0,052)
Témoin NaCl 0,45 %	10	0,384 ± 0,167 (0,053)	0,266 ± 0,148 (0,047)	0,295 ± 0,117 (0,037)	0,897 ± 0,304 (0,096)	0,535 ± 0,183 (0,058)	0,487 ± 0,183 (0,058)	0,471 ± 0,139 (0,044)	1,022 ± 0,164 (0,052)
Fenouil extrait alcoolique 96° 200 mg / kg	10	0,381 ± 0,155 (0,049)	0,324 ± 0,132 (0,042)	0,299 ± 0,073 (0,023)	1,098 ± 0,414 (0,131)	0,548 ± 0,148 (0,047)	0,475 ± 0,104 (0,033)	0,493 ± 0,088 (0,028)	1,076 ± 0,199 (0,063)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	18	0,252 ± 0,148 (0,035)	0,164 ± 0,102 (0,024)	0,209 ± 0,114 (0,027)	0,810 ± 0,305 (0,072)	0,413 ± 0,195 (0,046)	0,351 ± 0,140 (0,033)	0,414 ± 0,174 (0,041)	0,862 ± 0,199 (0,047)
Fenouil Œnolé 24 % 200 mg / kg	20	0,304 ± 0,125 (0,028)	0,216 ± 0,120 (0,027)	0,216 ± 0,120 (0,027)	0,902 ± 0,210 (0,047)	0,485 ± 0,255 (0,057)	0,416 ± 0,237 (0,053)	0,461 ± 0,214 (0,048)	0,885 ± 0,214 (0,048)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	10	0,261 ± 0,117 (0,037)	0,146 ± 0,076 (0,024)	0,186 ± 0,079 (0,025)	0,783 ± 0,196 (0,062)	0,437 ± 0,114 (0,036)	0,371 ± 0,063 (0,020)	0,425 ± 0,095 (0,030)	0,887 ± 0,126 (0,040)
Fenouil Œnolé 12 % 100 mg / kg	9	0,332 ± 0,066 (0,022)	0,215 ± 0,075 (0,025)	0,215 ± 0,075 (0,025)	1,027 ± 0,204 (0,068)	0,478 ± 0,072 (0,024)	0,413 ± 0,066 (0,022)	0,438 ± 0,084 (0,028)	0,953 ± 0,120 (0,040)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	0,310 ± 0,108 (0,027)	0,210 ± 0,108 (0,027)	0,225 ± 0,064 (0,016)	0,885 ± 0,240 (0,060)	0,432 ± 0,108 (0,027)	0,378 ± 0,116 (0,029)	0,389 ± 0,084 (0,021)	0,961 ± 0,176 (0,044)
Fenouil Œnolé 6 % 50 mg / kg	15	0,357 ± 0,124 (0,032)	0,245 ± 0,112 (0,029)	0,253 ± 0,062 (0,016)	0,947 ± 0,286 (0,074)	0,454 ± 0,116 (0,030)	0,387 ± 0,104 (0,027)	0,376 ± 0,093 (0,024)	1,058 ± 0,255 (0,066)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	9	0,286 ± 0,120 (0,040)	0,165 ± 0,102 (0,034)	0,243 ± 0,102 (0,034)	0,651 ± 0,229 (0,076)	0,473 ± 0,105 (0,035)	0,422 ± 0,093 (0,031)	0,483 ± 0,096 (0,038)	0,888 ± 0,153 (0,051)
Fenouil Œnolé 3 % 25 mg / kg	10	0,323 ± 0,082 (0,026)	0,195 ± 0,092 (0,029)	0,266 ± 0,076 (0,024)	0,715 ± 0,193 (0,061)	0,508 ± 0,132 (0,042)	0,452 ± 0,158 (0,050)	0,517 ± 0,120 (0,038)	0,864 ± 0,164 (0,052)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles/l

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	pH	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	12	66,2 ± 14,3 (4,1)	36,8 ± 10,5 (3,0)	57,1 ± 10,6 (3,1)	8,72 ± 0,28 (0,08)	66,5 ± 13,0 (3,7)	53,8 ± 11,4 (3,3)	68,2 ± 14,0 (4,0)
Fenouil Extrait aqueux 200 mg / kg	10	73,2 ± 12,8 (4,0)	36,5 ± 10,9 (3,4)	63,8 ± 10,5 (3,3)	8,59 ± 0,38 (0,12)	72,0 ± 10,8 (3,4)	53,7 ± 11,5 (3,6)	70,2 ± 13,3 (4,2)
Fenouil extrait alcoolique 14° 200 mg / kg	10	74,5 ± 18,5 (5,8)	50,6 ± 15,8 (5,0)	56,2 ± 15,4 (4,8)	8,61 ± 1,01 (0,32)	72,5 ± 17,7 (5,6)	60,7 ± 19,4 (6,1)	67,4 ± 19,3 (6,1)
Témoin NaCl 0,45 %	10	68,8 ± 13,8 (4,3)	47,4 ± 15,5 (4,9)	53,7 ± 10,6 (3,3)	9,10 ± 0,19 (0,06)	72,7 ± 8,5 (2,7)	66,1 ± 12,1 (3,8)	64,8 ± 6,8 (2,1)
Fenouil extrait alcoolique 96° 200 mg / kg	10	62,6 ± 18,1 (5,7)	52,7 ± 14,8 (4,6)	50,6 ± 10,6 (3,3)	9,05 ± 0,19 (0,06)	68,1 ± 10,8 (3,4)	68,7 ± 9,0 (2,8)	62,4 ± 8,6 (2,7)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	18	50,5 ± 18,0 (4,2)	32,4 ± 11,1 (2,6)	42,9 ± 14,6 (3,4)	8,69 ± 0,63 (0,15)	58,5 ± 21,2 (5,0)	50,6 ± 16,0 (3,8)	60,0 ± 19,6 (4,6)
Fenouil Cérolé 24 % 200 mg / kg	20	53,5 ± 16,1 (3,6)	37,2 ± 17,2 (3,8)	40,6 ± 14,0 (3,1)	8,60 ± 0,62 (0,14)	63,5 ± 22,3 (5,0)	54,1 ± 21,0 (4,7)	61,2 ± 18,0 (4,0)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	10	56,5 ± 13,2 (4,2)	31,0 ± 9,8 (3,1)	40,2 ± 9,9 (3,1)	8,87 ± 0,16 (0,05)	62,5 ± 10,2 (3,2)	54,1 ± 11,1 (3,5)	61,3 ± 10,6 (3,3)
Fenouil Cérolé 12 % 100 mg / kg	9	61,0 ± 10,0 (3,3)	39,5 ± 12,2 (4,0)	39,8 ± 14,1 (4,7)	8,82 ± 0,10 (0,03)	62,0 ± 5,3 (1,7)	53,6 ± 6,4 (2,1)	56,7 ± 8,0 (2,6)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	16	71,6 ± 18,2 (4,5)	47,5 ± 18,6 (4,6)	52,8 ± 13,2 (3,3)	8,44 ± 0,48 (0,12)	74,3 ± 15,4 (3,8)	64,8 ± 16,5 (4,1)	68,3 ± 19,2 (4,8)
Fenouil Cérolé 6 % 50 mg / kg	15	70,7 ± 14,3 (3,7)	47,2 ± 14,0 (3,6)	52,5 ± 16,7 (4,3)	8,53 ± 0,42 (0,11)	72,4 ± 12,9 (3,3)	61,6 ± 11,7 (3,0)	61,8 ± 20,4 (5,2)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	9	55,2 ± 11,6 (3,9)	30,2 ± 11,5 (3,8)	47,7 ± 12,2 (4,1)	8,40 ± 0,69 (0,23)	63,7 ± 12,3 (4,1)	57,0 ± 11,4 (3,8)	65,2 ± 14,0 (4,7)
Fenouil Cérolé 3 % 25 mg / kg	10	61,3 ± 11,7 (3,7)	36,3 ± 13,6 (4,3)	50,8 ± 12,8 (4,0)	8,36 ± 0,63 (0,20)	65,7 ± 14,4 (4,5)	58,1 ± 16,4 (5,2)	67,2 ± 13,6 (4,3)

Tableau 22**Paramètres urinaires avec la Busserole**

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	8	0,268 ± 0,067 (0,024)	0,121 ± 0,042 (0,015)	0,265 ± 0,070 (0,025)	0,464 ± 0,155 (0,055)	0,501 ± 0,099 (0,035)	0,375 ± 0,068 (0,024)	0,486 ± 0,113 (0,040)	0,794 ± 0,172 (0,061)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	0,340 ± 0,136 (0,043)	0,185 ± 0,101 (0,032)	0,283 ± 0,082 (0,026)	0,625 ± 0,215 (0,068)	0,481 ± 0,158 (0,050)	0,334 ± 0,39 (0,044)	0,440 ± 0,117 (0,037)	0,748 ± 0,139 (0,044)
Témoin NaCl 0,45 %	8	0,277 ± 0,056 (0,020)	0,128 ± 0,062 (0,022)	0,260 ± 0,070 (0,025)	0,502 ± 0,277 (0,098)	0,487 ± 0,068 (0,024)	0,361 ± 0,070 (0,025)	0,501 ± 0,101 (0,036)	0,745 ± 0,212 (0,075)
Busserole S. I. P. F. 5 mg / kg	9	0,398 ± 0,162 (0,054)	0,278 ± 0,201 (0,067)	0,307 ± 0,090 (0,030)	0,845 ± 0,366 (0,122)	0,561 ± 0,180 (0,060)	0,434 ± 0,189 (0,063)	0,473 ± 0,096 (0,032)	0,891 ± 0,219 (0,073)
Témoin NaCl 0,45 %	8	0,255 ± 0,062 (0,022)	0,127 ± 0,067 (0,024)	0,236 ± 0,039 (0,014)	0,539 ± 0,291 (0,103)	0,454 ± 0,099 (0,035)	0,361 ± 0,132 (0,047)	0,469 ± 0,099 (0,035)	0,767 ± 0,229 (0,081)
Busserole S. I. P. F. 10 mg / kg	9	0,378 ± 0,078 (0,026)	0,218 ± 0,093 (0,031)	0,374 ± 0,069 (0,023)	0,590 ± 0,219 (0,073)	0,583 ± 0,099 (0,033)	0,408 ± 0,105 (0,035)	0,528 ± 0,096 (0,032)	0,784 ± 0,183 (0,061)
Témoin NaCl 0,45 %	4	0,249 ± 0,082 (0,041)	0,124 ± 0,156 (0,078)	0,233 ± 0,032 (0,016)	0,506 ± 0,246 (0,123)	0,465 ± 0,138 (0,069)	0,369 ± 0,176 (0,088)	0,472 ± 0,124 (0,062)	0,755 ± 0,212 (0,106)
Busserole S. I. P. F. 25 mg / kg	5	0,223 ± 0,031 (0,014)	0,065 ± 0,024 (0,011)	0,309 ± 0,065 (0,029)	0,211 ± 0,067 (0,030)	0,439 ± 0,087 (0,039)	0,258 ± 0,101 (0,045)	0,503 ± 0,089 (0,040)	0,506 ± 0,156 (0,070)
Témoin NaCl 0,45 %	5	0,275 ± 0,098 (0,044)	0,154 ± 0,085 (0,038)	0,351 ± 0,134 (0,060)	0,429 ± 0,186 (0,083)	0,454 ± 0,080 (0,036)	0,404 ± 0,080 (0,036)	0,590 ± 0,080 (0,036)	0,690 ± 0,161 (0,072)
Busserole S. I. P. F. 50 mg / kg	5	0,295 ± 0,183 (0,082)	0,128 ± 0,103 (0,046)	0,375 ± 0,136 (0,061)	0,311 ± 0,215 (0,096)	0,620 ± 0,308 (0,138)	0,326 ± 0,212 (0,095)	0,682 ± 0,196 (0,088)	0,451 ± 0,239 (0,107)
Busserole extrait hydroalcoolique 50 mg / kg	5	0,261 ± 0,120 (0,054)	0,101 ± 0,071 (0,032)	0,392 ± 0,076 (0,034)	0,246 ± 0,141 (0,063)	0,610 ± 0,234 (0,105)	0,310 ± 0,165 (0,074)	0,660 ± 0,127 (0,057)	0,456 ± 0,185 (0,083)

a) - Débits urinaires sur 8 et 24 heures - mmoles / 100 g (suite)

Traitement	n	8 HEURES				24 HEURES			
		Cl-	Na +	K +	Na + / K +	Cl-	Na +	K +	Na + / K +
Témoin NaCl 0,45 %	15	0,189 ± 0,058 (0,015)	0,199 ± 0,112 (0,029)	0,234 ± 0,143 (0,037)	0,872 ± 0,224 (0,058)	0,318 ± 0,077 (0,020)	0,331 ± 0,089 (0,023)	0,382 ± 0,120 (0,031)	0,887 ± 0,170 (0,044)
Busserole Extrait aqueux 50 mg / kg	14	0,294 ± 0,082 (0,022)	0,238 ± 0,075 (0,020)	0,217 ± 0,067 (0,018)	1,106 ± 0,243 (0,065)	0,375 ± 0,089 (0,024)	0,340 ± 0,086 (0,023)	0,345 ± 0,075 (0,020)	0,988 ± 0,176 (0,047)
Témoin NaCl 0,45 %	4	0,333 ± 0,038 (0,019)	0,185 ± 0,012 (0,006)	0,341 ± 0,044 (0,022)	0,548 ± 0,068 (0,034)	0,564 ± 0,078 (0,039)	0,456 ± 0,066 (0,033)	0,558 ± 0,094 (0,047)	0,821 ± 0,034 (0,017)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	0,106 ± 0,051 (0,023)	0,033 ± 0,022 (0,010)	0,190 ± 0,116 (0,052)	0,278 ± 0,268 (0,120)	0,220 ± 0,067 (0,030)	0,042 ± 0,067 (0,012)	0,424 ± 0,149 (0,067)	0,094 ± 0,035 (0,016)
Busserole extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	0,080 ± 0,076 (0,034)	0,017 ± 0,011 (0,005)	0,136 ± 0,123 (0,055)	0,165 ± 0,085 (0,038)	0,219 ± 0,089 (0,040)	0,027 ± 0,011 (0,005)	0,403 ± 0,120 (0,054)	0,072 ± 0,033 (0,015)
Témoin NaCl 0,45 %	15	0,180 ± 0,085 (0,022)	0,141 ± 0,058 (0,015)	0,129 ± 0,077 (0,020)	1,164 ± 0,348 (0,090)	0,252 ± 0,089 (0,023)	0,253 ± 0,081 (0,021)	0,229 ± 0,089 (0,023)	1,166 ± 0,352 (0,091)
Busserole Extrait aqueux 200 mg / kg	15	0,255 ± 0,065 (0,017)	0,231 ± 0,058 (0,015)	0,191 ± 0,073 (0,019)	1,332 ± 0,402 (0,104)	0,326 ± 0,069 (0,018)	0,317 ± 0,085 (0,022)	0,291 ± 0,093 (0,024)	1,142 ± 0,294 (0,076)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles / l

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl-	Na +	K +	Cl-	Na +	K +
Témoin NaCl 0,45 %	8	74,0 ± 21,7 (7,7)	32,9 ± 11,8 (4,2)	71,8 ± 16,9 (6,0)	90,7 ± 15,3 (5,4)	67,6 ± 7,9 (2,8)	87,5 ± 14,1 (5,0)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	69,8 ± 18,0 (5,7)	37,8 ± 15,8 (5,0)	59,1 ± 9,2 (2,9)	80,2 ± 14,5 (4,6)	55,5 ± 13,9 (4,4)	74,3 ± 11,4 (3,6)
Témoin NaCl 0,45 %	8	78,5 ± 13,5 (4,8)	35,1 ± 14,1 (5,0)	73,6 ± 15,0 (5,3)	93,9 ± 11,0 (3,9)	69,1 ± 7,9 (2,8)	96,6 ± 17,2 (6,1)
Busserole S. I. P. F. 5 mg / kg	9	78,9 ± 17,1 (5,7)	51,9 ± 21,6 (7,2)	54,8 ± 20,1 (6,7)	92,7 ± 26,1 (8,7)	68,7 ± 19,2 (6,4)	77,5 ± 13,5 (4,5)

b) - Concentrations urinaires à 8 et 24 heures - mmoles/l (suite)

Traitement	n	8 HEURES			24 HEURES		
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	8	74,0 ± 9,7 (4,6)	35,4 ± 13,0 (4,6)	70,1 ± 15,3 (5,4)	87,8 ± 7,1 (2,5)	67,7 ± 10,2 (3,6)	92,0 ± 17,2 (6,1)
Busserole S. I. P. F. 10 mg / kg	9	75,6 ± 12,9 (4,3)	42,4 ± 13,5 (4,5)	75,3 ± 15,0 (5,0)	88,8 ± 21,3 (7,1)	61,5 ± 15,6 (5,2)	80,6 ± 21,0 (7,0)
Témoin NaCl 0,45 %	4	71,1 ± 15,2 (7,6)	33,4 ± 12,8 (6,4)	68,4 ± 11,0 (5,5)	87,1 ± 7,0 (3,5)	66,2 ± 13,8 (6,9)	89,3 ± 8,4 (4,2)
Busserole S. I. P. F. 25 mg / kg	5	73,3 ± 37,1 (16,6)	21,4 ± 10,1 (4,5)	99,1 ± 26,2 (11,7)	88,2 ± 23,7 (10,6)	50,0 ± 14,3 (6,4)	103,7 ± 39,6 (17,7)
Témoin NaCl 0,45 %	5	64,8 ± 21,2 (9,5)	35,3 ± 15,2 (6,8)	83,0 ± 14,5 (6,5)	72,3 ± 12,5 (5,6)	64,1 ± 13,6 (6,1)	93,7 ± 8,3 (3,7)
Busserole S. I. P. F. 50 mg / kg	5	66,8 ± 24,4 (10,9)	26,9 ± 16,1 (7,2)	95,8 ± 28,4 (12,7)	95,0 ± 31,3 (14,0)	48,2 ± 26,6 (11,9)	109,8 ± 21,4 (9,6)
Busserole Extrait hydroalcoolique 50 mg / kg	5	67,2 ± 16,8 (7,5)	25,0 ± 11,6 (5,2)	105,3 ± 21,4 (9,6)	95,1 ± 23,9 (10,7)	47,2 ± 17,6 (7,9)	106,2 ± 21,5 (9,6)
Témoin NaCl 0,45 %	15	48,9 ± 9,7 (2,5)	50,1 ± 25,5 (6,6)	58,3 ± 28,2 (7,3)	55,2 ± 9,3 (2,4)	57,0 ± 10,8 (2,8)	65,7 ± 13,5 (3,5)
Busserole Extrait aqueux 50 mg / kg	14	52,2 ± 14,9 (4,0)	41,9 ± 13,1 (3,5)	38,8 ± 13,5 (3,6)	53,3 ± 12,7 (3,4)	48,6 ± 13,5 (3,6)	49,7 ± 13,5 (3,6)
Témoin NaCl 0,45 %	4	66,8 ± 17,0 (8,5)	36,9 ± 7,2 (3,6)	68,1 ± 17,2 (8,6)	76,4 ± 11,8 (5,9)	61,7 ± 9,0 (4,5)	75,6 ± 14,6 (7,3)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	47,3 ± 11,85 (5,3)	14,2 ± 7,16 (3,2)	87,5 ± 46,9 (21,0)	64,0 ± 19,2 (8,6)	11,9 ± 6,5 (2,9)	122,9 ± 37,3 (16,7)
Busserole Extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	63,8 ± 13,6 (6,1)	23,4 ± 13,8 (6,2)	133,2 ± 28,6 (12,8)	81,7 ± 29,7 (13,3)	11,0 ± 5,8 (2,6)	147,8 ± 29,9 (13,4)
Témoin NaCl 0,45 %	15	40,1 ± 19,7 (5,1)	31,2 ± 14,3 (3,7)	29,5 ± 20,9 (5,4)	39,8 ± 13,9 (3,6)	39,8 ± 12,8 (3,3)	36,5 ± 15,5 (4,0)
Busserole Extrait aqueux 200 mg / kg	15	39,0 ± 15,9 (4,1)	35,2 ± 12,8 (3,3)	28,9 ± 13,2 (3,4)	41,2 ± 10,4 (2,7)	40,2 ± 13,2 (3,4)	36,8 ± 13,9 (3,6)

Tableau 23**Osmolarités urinaires avec la Busserole****a) Débits urinaires sur 8 et 24 heures / mosmoles / 100 g**

Traitement	n	8 HEURES	24 HEURES
Témoin NaCl 0,45 %	8	1,679 ± 0,347 (0,123)	3,631 ± 0,627 (0,222)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	1,678 ± 0,426 (0,135)	3,133 ± 0,762 (0,241)
Témoin NaCl 0,45 %	4	1,972 ± 0,238 (0,119)	4,015 ± 0,328 (0,164)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	1,268 ± 0,375 (0,168)	3,488 ± 1,097 (0,491)
Busserole extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	0,995 ± 0,550 (0,246)	3,210 ± 0,641 (0,287)

b) Concentrations urinaires à 8 et 24 heures / mosmoles / 100 g

Traitement	n	8 HEURES	24 HEURES
Témoin NaCl 0,45 %	8	456,3 ± 95,3 (33,7)	658,6 ± 107,76 (38,1)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	356,8 ± 69,9 (22,1)	531,2 ± 63,2 (20,0)
Témoin NaCl 0,45 %	4	393,7 ± 90,0 (45,0)	546,6 ± 81,2 (40,6)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	601,0 ± 181,3 (81,1)	1 025,4 ± 294,3 (131,6)
Busserole extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	1 082,0 ± 440,5 (197,0)	1 635,2 ± 1 115,8 (499,0)

Tableau 24

Concentrations sériques 24 heures et 8 jours après l'administration du Fenouil
(mmoles/l)

Traitement	n	24 HEURES après				8 JOURS après			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	9	100,8 ± 3,0 (1,0)	149,9 ± 9,9 (3,3)	4,62 ± 0,57 (0,20)	32,7 ± 2,7 (0,9)	100,0 ± 5,7 (1,9)	143,2 ± 4,8 (1,6)	4,80 ± 0,31 (0,10)	29,9 ± 2,2 (0,7)
Fenouil Extrait aqueux 200 mg / kg	10	101,4 ± 4,2 (1,3)	150,1 ± 4,8 (1,5)	4,66 ± 0,43 (0,14)	32,7 ± 2,1 (0,7)	100,2 ± 2,3 (0,7)	142,6 ± 10,3 (3,3)	4,72 ± 0,53 (0,17)	29,5 ± 2,8 (0,9)
Fenouil Extrait alcoolique 14° 200 mg / kg	9	100,4 ± 3,6 (0,4)	148,7 ± 3,5 (1,2)	4,59 ± 0,31 (0,11)	32,5 ± 2,0 (0,7)	102,2 ± 1,6 (0,5)	145,2 ± 2,3 (0,8)	4,82 ± 0,50 (0,17)	30,3 ± 2,8 (0,9)
Témoin NaCl 0,45 %	10	99,6 ± 1,8 (0,6)	145,8 ± 4,7 (1,5)	4,42 ± 0,36 (0,11)	33,2 ± 2,9 (0,9)	101,2 ± 1,7 (0,5)	144,2 ± 2,4 (0,8)	4,55 ± 0,26 (0,08)	31,7 ± 2,0 (0,6)
Fenouil extrait alcoolique 96° 200 mg / kg	10	99,6 ± 1,8 (0,6)	147,6 ± 5,0 (1,6)	4,50 ± 0,32 (0,10)	32,9 ± 1,6 (0,5)	100,4 ± 2,1 (0,6)	144,2 ± 4,4 (1,4)	4,51 ± 0,46 (0,14)	32,2 ± 3,3 (1,0)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	17	101,0 ± 4,3 (1,0)	149,1 ± 4,5 (1,1)	4,75 ± 0,43 (0,10)	31,4 ± 3,4 (0,8)	99,8 ± 4,4 (1,1)	148,1 ± 7,3 (1,8)	4,80 ± 0,36 (0,09)	30,9 ± 1,5 (0,4)
Fenouil Œolé 24 % 200 mg / kg	17	100,9 ± 3,9 (0,9)	150,3 ± 7,0 (1,7)	4,77 ± 0,57 (0,14)	32,5 ± 2,3 (0,6)	99,8 ± 2,6 (0,6)	148,8 ± 7,2 (1,7)	4,81 ± 0,47 (0,12)	31,1 ± 2,6 (0,6)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	14	99,3 ± 4,3 (1,2)	147,9 ± 5,2 (1,4)	4,83 ± 0,47 (0,13)	30,6 ± 3,5 (0,9)	99,8 ± 5,8 (1,5)	149,7 ± 6,5 (1,7)	5,08 ± 0,50 (0,13)	29,6 ± 2,1 (0,6)
Fenouil Œolé 12 % 100 mg / kg	12	98,8 ± 3,6 (1,0)	147,9 ± 5,5 (1,6)	4,75 ± 0,57 (0,16)	31,6 ± 4,2 (1,2)	99,4 ± 3,0 (0,9)	148,7 ± 4,7 (1,4)	5,00 ± 0,34 (0,10)	29,8 ± 1,5 (0,4)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	6	102,5 ± 5,1 (2,1)	147,2 ± 5,0 (2,0)	4,70 ± 0,30 (0,12)	31,4 ± 2,5 (1,0)	100,0 ± 2,3 (0,9)	144,0 ± 1,7 (0,7)	4,62 ± 0,21 (0,09)	31,1 ± 1,5 (0,6)
Fenouil Œolé 6 % 50 mg / kg	6	101,1 ± 3,0 (1,2)	146,6 ± 5,3 (2,2)	4,71 ± 0,23 (0,09)	31,2 ± 1,7 (0,7)	99,2 ± 3,4 (1,4)	146,2 ± 3,3 (1,3)	4,85 ± 0,17 (0,07)	30,0 ± 0,8 (0,4)
Témoin Vin blanc 14° 0,42 ml / kg	9	99,0 ± 5,4 (1,8)	147,9 ± 4,6 (1,5)	4,80 ± 0,28 (0,09)	30,9 ± 2,0 (0,7)	99,0 ± 3,9 (1,3)	148,6 ± 7,9 (2,6)	5,08 ± 0,66 (0,22)	29,5 ± 2,5 (0,8)
Fenouil Œolé 3 % 25 mg / kg	9	100,5 ± 3,2 (1,1)	147,0 ± 4,5 (1,5)	4,72 ± 0,44 (0,15)	31,4 ± 2,9 (1,0)	101,0 ± 5,5 (1,8)	148,5 ± 7,2 (2,4)	4,92 ± 0,75 (0,25)	30,6 ± 3,3 (1,1)

Tableau 25

**Concentrations sériques 24 heures et 8 jours après
l'administration de la Busserole**
(mmoles/l)

Traitement	n	24 HEURES après				8 JOURS après			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	8	99,0 ± 2,2 (0,8)	153,4 ± 6,2 (2,2)	4,74 ± 0,23 (0,08)	32,5 ± 2,2 (0,8)	100,5 ± 2,5 (0,9)	143,9 ± 2,0 (0,7)	4,92 ± 0,40 (0,14)	29,5 ± 2,7 (0,9)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg/kg	10	98,6 ± 3,9 (1,8)	157,0 ± 4,7 (1,5)	5,08 ± 0,60 (0,19)	31,3 ± 3,6 (1,2)	100,8 ± 3,1 (1,0)	141,0 ± 3,1 (1,0)	4,81 ± 0,28 (0,09)	29,5 ± 2,0 (0,6)
Témoin NaCl 0,45 %	8	98,8 ± 2,1 (0,7)	155,1 ± 5,0 (1,8)	4,57 ± 0,31 (0,11)	34,0 ± 2,0 (0,7)	100,0 ± 2,9 (1,0)	147,0 ± 2,4 (0,8)	4,94 ± 0,40 (0,14)	29,9 ± 2,2 (0,8)
Busserole S. I. P. F. 5 mg/kg	9	101,5 ± 1,3 (0,4)	152,4 ± 6,7 (2,2)	4,76 ± 0,39 (0,13)	32,1 ± 1,6 (0,5)	99,8 ± 3,9 (1,3)	147,4 ± 4,2 (1,4)	4,90 ± 0,42 (0,14)	30,3 ± 3,0 (1,0)
Témoin NaCl 0,45 %	8	100,5 ± 4,4 (1,5)	150,1 ± 2,7 (1,0)	4,62 ± 0,40 (0,14)	32,7 ± 2,8 (1)	96,9 ± 2,4 (0,9)	148,7 ± 2,1 (0,7)	4,81 ± 0,31 (0,11)	31,0 ± 1,8 (0,6)
Busserole S. I. P. F. 10 mg/kg	9	104,8 ± 4,6 (1,5)	149,4 ± 4,9 (1,6)	4,45 ± 0,36 (0,12)	33,7 ± 2,0 (0,7)	100,4 ± 1,9 (0,6)	152,0 ± 4,7 (1,6)	5,06 ± 0,57 (0,19)	30,3 ± 3,1 (1,0)

Tableau 25 (suite)

**Concentrations sériques 24 heures et 8 jours après
l'administration de la Busserole**
(mmoles/l)

Traitement	n	24 HEURES après				8 JOURS après			
		Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺ /K ⁺
Témoin NaCl 0,45 %	4	101,9 ± 5,8 (2,9)	148,5 ± 1,4 (0,7)	4,80 ± 0,42 (0,21)	31,1 ± 2,7 (1,3)	96,3 ± 3,4 (1,7)	148,7 ± 2,2 (1,1)	4,56 ± 0,14 (0,07)	32,6 ± 0,6 (0,3)
Busserole S. I. P. F. 25 mg / kg	5	103,5 ± 6,8 (3,0)	150,1 ± 2,9 (1,3)	4,63 ± 0,27 (0,12)	32,5 ± 2,0 (0,9)	98,9 ± 2,9 (1,3)	151,3 ± 3,7 (1,6)	4,98 ± 0,25 (0,11)	30,4 ± 1,6 (0,7)
Témoin NaCl 0,45 %	5	95,1 ± 2,2 (1,0)	145,3 ± 7,4 (3,3)	4,36 ± 0,42 (0,19)	33,4 ± 1,7 (0,8)	95,3 ± 3,6 (1,6)	144,3 ± 3,3 (1,5)	4,91 ± 0,31 (0,14)	29,4 ± 1,1 (0,5)
Busserole S. I. P. F. 50 mg / kg	5	91,7 ± 7,1 (3,2)	141,4 ± 2,3 (1,0)	4,22 ± 0,42 (0,19)	33,8 ± 3,4 (1,5)	98,1 ± 3,8 (1,7)	141,8 ± 1,3 (0,6)	4,97 ± 0,34 (0,15)	28,6 ± 2,0 (0,9)
Busserole Extrait hydroalcoolique 50 mg / kg	5	97,4 ± 2,2 (1,0)	141,9 ± 3,5 (1,6)	3,83 ± 0,34 (0,15)	37,2 ± 2,6 (1,2)	96,6 ± 2,5 (1,1)	142,2 ± 1,7 (0,8)	4,80 ± 0,31 (0,14)	29,7 ± 1,6 (0,9)
Témoin NaCl 0,45 %	4	99,2 ± 2,6 (1,3)	157,0 ± 4,9 (2,5)	5,02 ± 0,24 (0,12)	31,3 ± 1,7 (0,8)	100,4 ± 3,3 (1,7)	145,9 ± 2,1 (1,1)	4,87 ± 0,26 (0,13)	30,0 ± 1,3 (0,7)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	96,5 ± 2,9 (1,3)	149,6 ± 2,7 (1,2)	6,30 ± 0,51 (0,23)	23,9 ± 2,2 (1,0)	-	-	-	-
Busserole Extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	98,1 ± 11,4 (5,1)	150,4 ± 5,7 (2,5)	6,57 ± 0,67 (0,30)	23,2 ± 3,2 (1,4)	96,6 ± 5,7 (2,5)	148,3 ± 0,3 (0,2)	5,10 ± 0,20 (0,09)	26,6 ± 6,4 (2,9)

Tableau 26

Osmolarité sérique avec la Busserole
(mosmoles / l)

Traitement	n	24 HEURES après	8 JOURS après
Témoin NaCl 0,45 %	8	286 ± 8 (3)	286 ± 8 (3)
Busserole S. I. P. F. 2,5 mg / kg	10	288 ± 13 (4)	282 ± 9 (3)
Témoin NaCl 0,45 %	4	294 ± 2 (1)	282 ± 4 (2)
Busserole S. I. P. F. 200 mg / kg	5	289 ± 11 (5)	-
Busserole extrait hydroalcoolique 200 mg / kg	5	282 ± 11 (5)	281 ± 4 (2)

Tableau 27

Δ Volume urinaire = Volume traité - Volume témoin
(ml / 100 g)

Traitement	HEURE							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Furosémide 10 mg / kg	2,8	3,4	3,1	2,8	2,2	1,8	1,5	1,2
Hydrochlorothiazide 10 mg / kg	0,6	0,8	1,4	1,8	1,8	2,0	2,0	1,7
Orthosiphon 50 mg / kg	0,4	0,7	1,1	1,5	2,2	2,2	2,0	2,0
Piloselle 200 mg / kg	0,4	0,7	0,9	0,8	1,1	1,2	1,3	1,3
Sureau Extrait aqueux 50 mg / kg	0,3	0,4	0,9	1,3	1,3	1,5	1,4	1,4
Fenouil Extrait alcoolique 14° 200 mg / kg	- 0,2	0,0	0,1	0,7	1,1	0,9	0,8	0,7
Busserole Extrait aqueux 50 mg / kg	0,2	0,5	0,8	1,2	1,6	1,8	2,0	1,8



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- ABDALLAH (M.), *Contribution à l'étude des huiles essentielles à anethole*, Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Nantes, 1981, 156 p.
- ABYSHEV (D.Z.) et DAMIROU (I.A.), *Coumarins and their production from Fennel growing in Azerbaïdjan*, Azerb. Med. Zh, 1972, 49 (7), 32 - 36.
- ABYSHEV (D.Z.) et DAMIROU (I.A.) et ABYSHEV (A.Z.), *Foeniculum vulgare as a new source of biologically active coumarins*, Azerb. Med. Zh, 1976, 53 (6), 34 - 37.
- ANDREANI (A.), RAMBALDI (M.), MASCELLANI (G.) et RUGARLI (P.), *Synthesis and diuretic activity of imidazo (1, 2 - b) thiazole acetohydrazones*, Eur. J. Med. Chem., 1987, 22, 19 - 22.
- ARON R. et al. (eds), *Diurèse et diurétique, substance entraînant une augmentation de la diurèse*, Encyclopédie Universalis, Paris, 1968, 5, 710 - 713.
- ARON (R.) et al. (eds), *Rein*, Encyclopédie Universalis, Paris, 1968, 13, 11 - 20.
- ASSCHER (A.W.), MOFFAT (D.B.) et SANDERS (E.), *Atlas commenté de néphrologie*, ed Medsi, Médecine et Science internationales, Paris, 1985, 11 - 18 p.
- BARRETT (W.E.), RUTLEDGE (R.A.), SHEPPARD (H.) et PLUMMER (A.J.), *The pharmacology of hydrochlorothiazide (Esidrix®) A new orally effective sulfonamide diuretic*, Toxicology and Applied pharmacology, 1959, 1 (4), 333 - 349.
- BARTORELLI (C.), GARGANO (N.) et ZANCHETTI (A.), *Etude Comparative de l'action salidiurétique de l'hydrochlorothiazide et du chlorothiazide*, Journal Suisse de Médecine, 1959, 89 (12), 331 - 334.
- BEERMANN (B.) et GROSCHINSKY - GRIND (M.), *Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug*, Europ. J. Clin. Pharmacol., 1978, 13, 195 - 201 (a).
- BEERMANN (B.) et GROSCHINSKY - GRIND (M.), *Gastro intestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food*, Europ. J. Clin. Pharmacol., 1978, 13, 125 - 128 (b).

- BEERMANN (B.) et GROSCHINSKY - GRIND (M.), *Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in patients with congestive heart failure*, Br. J. Clin. Pharmacol., 1979, 7, 579 - 583.
- BEZANGER-BEAUQUESNE (L.), *Ressources médicinales de la flore française*, ed. Vigot Frères, 1961, Tome 2, 1284 p.
- BEZANGER-BEAUQUESNE (L.), PINKAS (M.), TORCK (M.) et TROTIN (F.), *Plantes médicinales des régions tempérées*, ed. Maloine Paris, 1980, 235 p.
- BLAIS (R.), *Flore pratique*, Presses Universitaires de France Paris, 1945.
- BONNIER (G.), *Flore complète de France, Suisse et Belgique*, ed. Orlhac, Paris, 1934.
- BORCHGREVINK (P.C.), HOLTEN (T.) et JYNGE (P.), *Tissue electrolyte changes induced by high doses of diuretics in rats*, Pharmacology and Toxicology, 1987, 60, 77 - 80.
- BRENSILVER (J.M.), DANIELS (F.H.), LEFAVOUR (G.S.), MALSEPTIC (R.M.), LORCH (J. A.), PONTE (M. L.) et CORTELL (S.), *Effect of variations in dietary sodium intake on sodium excretion in mature rats*, Kidney International, 1985, 27, 497 - 502.
- BRETEAU (M.), BOURIN (M.) et BIZIERE (K.), *Pharmacologie des diurétiques*, Diurétiques - R - P -, 1978, 2851, 3971 - 3983.
- BURTIN (P.), *Etude de l'activité diurétique de l'Orthosiphon Orthosiphon stamineus L. (Lamiacées)*, Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, 1983, 48 p.
- CECCHINI (T.), *Encyclopédie des plantes médicinales*, ed. De Vecchi Paris, 1975.
- DEBUIGNE (G.), *Dictionnaire des plantes médicinales*, ed. Maloire, 1974, p. 238.
- DELAVEAU (P.), *Piloselle - Actualités pharmaceutiques*, 1978, 141 - 175.
- DELCOURT (E.), *Contribution à l'étude cytotoximonique de Hiéracium Pilosella*, Bull. Soc. Bot. Fr., 1972, 119, 287 - 302.
- DEVOTTERO (L.R.), GROS (E.G.) et RETAMAR (J.A.), *L'huile essentielle de Foeniculum vulgare (Fenouil)*, Travail présenté au VIIIème Congrès International des huiles essentielles, 1980, Cannes - Grasse - France.

- DUFOUR (Ph.), ROQUEBERT (J.), NGUYEN BA (C.) et CANELLAS (J.), *Action de l'eau de la source Hout Caoute de Capvern sur la diurèse du rat*, Extrait de «La Presse Thermale et Climatique», 1979, 4, 266 - 269.
- DUFOUR (Ph.), NGUYEN BA (C.), DUBEAU (M. H.), ROQUEBERT (J.), et CANELLAS (J.), *Activité des eaux minérales sur la diurèse. Intérêt d'une expérimentation sur deux espèces animales*, Journal Français d'Hydrologie, 1980, 11 (1) Fasc. n° 31, 63 - 68.
- DUQUESNOIS (P.) et GREIB (E.), *Sur le principe antibiotique isolé de la Piloselle : Hieracium pilosella L.*, Comptes-Rendus des séances de l'Académie des Sciences, 1953, 237, 1354 - 1355.
- DUQUESNOIS (P.) et GREIB (E.), *Les principes antibactériens de la Piloselle Hieracium pilosella L.*, Annales pharm. Franç., 1956, 14, 685 - 690.
- DUQUESNOIS (P.), *Sur l'acide caféique et ses esters considérés comme antibactériens naturels d'origine végétale.*, Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1957, 3 et 4, 71 - 74.
- DUQUESNOIS (P.), MEYLAENDER (M.), *Premiers essais de culture de Hieracium pilosella L.*, Bull. Assoc. Philomath. Als. Lorr., 1963, 11, 285 - 289.
- EL KHRISY (E. AM.), MAHMOUD (A.M.) et ABUMUSTAFA (E. A.), *Chemical constituents of Foeniculum vulgare fruits*, Fitoterapia, 1980, 51 (5), 273 - 275.
- EMBONG (M. B.), HADZIYEV (D.) et MOLNAR (S.), *Essential oils from spices grown in Alberta : Fennel oil (Foeniculum vulgare Var. Dulce)*, Can. J. plant Sci, 1977, 57 (3), 829 - 838.
- FILLASTRE (J.P.), APOIL (E.), GODIN (N.) et TEMPERVILLE (B.), *Le Furosémide, Diurétiques*, R. P., 1978, 28 (51), 4035 - 4049.
- FORSTER (H.B.), NIKLAS (H.) et LUTZ (S.), *Antispasmodic effects of some medicinal plants*, Planta Medica, 1980, 40 (4), 309 - 319.
- FOURNIER (P.), *Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France*, Encyclopédie biologique, éd. Lechevalier, Paris, 1948.
- FUJITA (S.), ASAMI (Y.) et NOZAKI (K.), *The constituents of the essential oils from Foeniculum vulgare Miller (Miscellaneous contributions of the essential oil of the plants from various territories Part XLVI)*, Nippon Nôgeikagaku Kaishi, 1980, 54 (9), 49 - 51.

- GREGER (R.) et SCHLATTER (E.), *Cellular mechanism of the action of the loop diuretics on the thick ascending limb of Henle's loop*, *Kin. Wochenschr.*, 1983, 61 (20), 1019 - 1027.
- GREIB (E.), *La Piloselle, Hieracium pilosella L. et ses principes antibiotiques* - Thèse d'Université, Faculté de Pharmacie, Strasbourg, 1957.
- GUILLEREY (P.), *Contribution à l'étude des plantes médicinales à réputation diurétique*, Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, 1982, 97 p.
- GUIOL (C.), MONTASTRUC (J.L.) et MONTASTRUC (P.), *Naloxone reduces diuretic responses induced by water alcohol or congenital lack of vasopressin in rats*, *Br. J. pharmac.*, 1984, 81, 85 - 90.
- HAAG - BERRURIER (M.), *Mise en évidence d'une forme combinée de l'ombelliférone dans Hieracium pilosella L. après stabilisation*. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, 246, 624 - 626.
- HAAG - BERRURIER (M.) et DUQUESNOIS (P.), *Extraction et caractérisation physicochimique de la lutéoline dans les fleurs de la Piloselle : Hieracium Pilosella L.*, *C. R. Acad. Sci.*, 1963, 254, 3419 - 3421 (a).
- HAAG - BERRURIER (M.) et DUQUESNOIS (P.), *Sur la présence d'un 7 B glucoside de la lutéoline dans les feuilles de la Piloselle : Hieracium pilosella L.*, *C. R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 3239 - 3241 (b).
- HAENSEL et KUSSMAUL, *Two triterpenes from elder blossoms* - *Inst. Pharmakognosie, phytochem. Freie univ. Berlin (Ger) Anch. pharm (Weinhein, ger)*, 1975, 308 (40), 790, 792.
- HAJKOVA (I.) et BRAZDOVA (V.), *The content of some principals in Sambucus nigra L. flowers and fruits in the course of vegetation*, *pharm. Fac. Bratislava (zech.) Farm. Obzer*, 1963, 32 (8), 343 - 350.
- HAMMARLUND (M.) et PAALZOW (L. K.), *Acute tolerance development to the diuretic effect of furosemide in the rat*, *Biopharmaceutics and Drug disposition*, 1985, 6, 9 - 21.
- HARBONE (J. B.), HEYWOOD (V. H.) et WILLIAMS (C.), *Distribution of myristin in seeds of the umbelliferae*, *Phytochem.*, 1969, 8, 1729 - 1732.
- HARBONE (J. B.) et SALEH (NAM.), *Flavonol glycoside variation in fennel Foeniculum vulgare*, *Phytochem.*, 1971, 10, 399 - 340.
- HARBONE (J. B.) MABRY (J.J.) et MABRY (H.), *The flavonoides*, ed. Chapman and Hall London, 1975, 1 068 p.

- HARBONE (J. B.), The rare flavone *isoetin* as a yellow flower pigment in *Heywoodiella oligocephala* and in other *cichoricae*, *Phytochemistry*, 1978, 17, 915 - 917.
- HERISSET (A.), JOLIVET (J.) et REY (P.), *Différenciation de quelques huiles essentielles présentant une constitution voisine - V - essences de badiane de chine, d'anis vert et fenouil doux*, *Pl. Med. phytother.*, 1972, 6 (2), 137 - 142.
- HORI (R.), OKUMURA (K.), INUI (Ki.), SHIBATA (T.), KIKKOJI (T.) et KAMIYA (A.), *A quantitative method of evaluating the diuretic response to Furosemide in rats*, *Pharmaceutical Research*, 1988, 5 (11), 694 - 698.
- HUANG (Y.), KAMIYA (A.), HAYASHI (Y.), INUI (Ki.) et HORI (R.), *Decreased diuretic response to Furosemide in rats with acute hepatic failure*, *J. Pharmacobio. Dyn.*, 1988, 11, 583-589.
- IMBS (J.L.), SCHMIDT (M.), GIESEN-CROUSE (E.M.) et WELSCH (M.), *Pharmacologie des diurétiques*, *Diurétiques - R - P -*, 1986, 36 (55), 3223 - 3236.
- IVANOV (St. A.), SEHER (A.) et SCHILLER (H.), *Natürliche antioxidantien IV - Antioxidantien des fetten öles von Foeniculum Vulgare Miller, 2 - Mitt., Fette - Seifen - Anstrichmittel*, 1979, 81 (3), 105 - 107.
- JAHODAR (L.), LEIFERTOVA (I.) et LISA (M.), *Investigation of iridoid substances in *Arctostaphylos uva-ursi**, *Pharmazie*, 1978, 33 (H - 8), 536 - 537.
- JAHODAR (L.), KOLB (I.) et LEIFERTOVA (I.) *Unedoside in *Arctostaphylos uva-ursi* roots*, *Pharmazie*, 1981, 36 (H - 4), 294 - 296.
- KAMIYA (A.), HAYASHI (Y.), KIKKOJI (T.), HUANG (Y.), INUI (K.) et HORI (R.), *Increased diuretic response to Furosemide in rats with glycerol-induced acute renal failure*, *J. Pharmacobio. Dyn.*, 1988, 11, 541 - 548.
- KAU (S.T.), KEDDIE (J.R.) et ANDREWS (D.), *A method for screening diuretic agents in the rat*, *Journal of Pharmacological Methods*, 1984, 11, 67 - 75.
- KAU (S.T.), HOWE (B.B.), LI (J. Hy.), SMITH (L.H.), KEDDIE (J.R.) BARLOW (J.J.), GILES (R.E.) et GOLDBERG (M.E.), *ICI 147,798 A novel diuretic agent with Beta adrenoceptor blocking activity*, *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 1987, 242 (3), 818 - 826.
- KLAUSS et SCHMERSAHL, *Active principles of diaphoretic drugs of elderberries*, *Naturwissenschaften*, 1964, 51 (15), 361.

- KOHLER (C.), BERKOWITZ (B.) et SPECTOR (S.), *The effect of guanethidine and hydrochlorothiazide on blood pressure and vascular tyrosine hydroxylase activity in the spontaneously hypertensive rat*, European Journal of Pharmacology, 1977, 12, 161 - 169.
- KOIKE (T.), INOUE (Y.), YOSHIDA (A.), HIRAYAMA (M.) et HAYASHI (S.), *Oral compositions for preventions of dental caries and periodontal disease*, Jpn. Kokai Tokkyo, Koho J P, 1986, 61, 260 - 272.
- KUENSCH (U.), TEMPERLI, *Color formation in elder berries* - Eidg Forschungsamt - Wädenswil, Switz Schweiz z, obst. Weinbau, [ger] 1979, 115 (13), 412 - 421.
- KUNZEMANN (J.) et HERRMANN (K.), *Isolierung und identifizierung der flavon (O1)-O-glykoside in kümmel Fenchel, Anis und Koriander und von Flavon-c-glykosiden im Anis - I - Gewürzphenole*, Z. Lebensm. Unters - Forsch, 1977, 164, 194 - 200.
- Laboratoire MERCK - SHARP et DOHME-CHIBRET - *Móduretic® Dossier technique exclusivement réservé aux pharmaciens des établissements hospitaliers*.
- LAFON (J.), *Réalisation d'extraits secs nébulisés. Optimisation de formes galéniques d'origine végétale à activité diurétique*, Thèse de doctorat d'Etat en Sciences Pharmaceutiques, Montpellier, 1987, 281 p.
- LASSISTER (W. E.) et GOTTSCHALK (C. W.), *Regulation of water balance : Urine concentration and dilution*, Diseases of the kidney, Volume 1 fourth edition, ed. Schrier et Gottschalk, Little Brown and Company, Boston / Toronto U S A, 1988, 3, 119 - 142.
- LECLERC (H.), *Etude historique et pharmacodynamique de la piloselle*, Bull. des Sciences pharmacologiques, 1922.
- LECLERC (H.), *Précis de phytothérapie : Les plantes françaises*, ed. Masson Paris, 1976.
- LEIFERTOVA (I.), LISA (M.) et JAHODAR (L.), *Untersuchungen zur biosynthese von arbutin in blättern von Arctostaphylos uva - ursi*, Pharmazie, 1981, 36 (H - 5), 384 - 385.
- LEXA - ROBIN (A.), *Propriétés cholérétiques, anti hépatotoxiques et diurétiques d'Eupatorium cannabinum L. : approche ethnopharmacologique*, Thèse de doctorat de l'Université de Metz, 1988, 257 p.
- LOEPER (M.) et LESURE (J.), *Formulaire pratique et thérapeutique et de pharmacologie*, ed. G Doin et Cie Paris, 1973 (39ème ed.).
- MALTERUD (K.E.), *The non-polar components of Arctostaphylos uva - ursi leaves*, Medd. Norsk. Farm. Selsk., 1980, 42, 15 - 20.

- MATERSON (B.J.), *Insights into intrarenal sites and mechanisms of action of diuretic agents*, Am. Heart J., 1983, 106, 188 - 208.
- MEYLAENDER (M.), *La piloselle : premiers essais de culture. Modifications morphologiques et chimiques au cours de la culture*, Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Strasbourg, 1970.
- MIRAGOLI (G.) et FERRINI (R.), *Effect of Ibopamine on diuresis in conscious rats in normal and experimentally altered conditions*, *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 1986, 36 (1) 2 a, 318 - 322.
- MIURA (Y.), OGAWA (K.), FUKUI (H.) et TABATA (M.), *Changes in the essential oil components during the development of fennel plants from somatic embryoids*, *Planta Medica*, 1987, 95 - 96.
- MORETTI (V.), *L'Uva - Ursina, studio botanico, ricerca qualitativa e quantitativa dei principi attivi*, *Boll. S. I. F. O.*, 1977, 23, 207 - 224.
- MUSCHAWECK (R.) et HAJDU (P.), *Action salidiuretique de l'acide chlor - N (2 - furylmethyl) 5 sulfamyl - anthranilique*, *Arzneim - Forsch. / Drug Res.*, 1964, 14, 44 - 47.
- NAKAMURA (M.), SHIMIZU (T.), MIYATA (K.), KAWABATA (T.) et HARADA (H.), *Diuretic effects of a novel uricosuric antihypertensive S - 8666 in rats, mice, monkeys and dogs : Comparison with Furosemide and Trichlormethiazide*, *Drug Development Research*, 1988, 12, 41 - 51.
- NIIHO (Y.), TAKAYANAGI (I.) et TAKAGI (K.), *Effects of a combined stomachic and its ingredients on rabbit stomach motility in situ*, *Japan J. Pharmacol.*, 1976, 27, 177 - 179.
- NOLPH (K.D.), *Peritoneal dialysis, Developments in nephrology 2*, ed. Martinus Nijhoff Publishers, The Hague / Boston / London, 1981, 393 p.
- OHTA (T.) et MIYAZAKI (T.), *Fenicularim, a quercetin 3 - arabinoside from the leaves of Foeniculum vulgare*, *Yakugaku Zasshi*, 1959, 79, 986.
- PALAISEUL (J.), *Nos grand-mères savaient . . .*, éd. Laffont - Paris, 1972, 144 - 146.
- PARIS (R.R.) et MOYSE (H.), *Précis de matière médicale*, collection de précis de pharmacie, éd. Masson et Cie, Paris, 1967.
- PARIS (R.R.) et MOYSE (H.), *Précis de matière médicale, pharmacognosie spéciale dicotylédones*, éd. Masson et Cie, Paris, 1971.
- PERROT, *Matières premières usuelles du règne végétal*, ed. Masson et Cie, Paris, 1943 - 1944, Tome I et II.

- PETIT (D.), *Les pelouses à H. pilosella L. des terrils du Nord de la France*, Colloque phytosociologique VI - Les pelouses sèches, Lille, 1977.
- PETKOV (V.) et MARKOVSKA (V.), *L'effet diurétique de Sambucus ebulus L. (Caprifoliacées)*, *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1981, 15 (3), 172 - 182.
- PITTS (R.), *Physiology of the kidney and body fluids*, 2nd edition Year Book Medical Publishers I N C Chicago, 1968, 266 p.
- POHORECKY (L.A.), *Ethanol diuresis in rats : possible modifying factors*, J. Pharm. Pharmacol., 1985, 37, 271 - 273.
- POHORECKY (L.A.), *The effects of peripherally administered mono aminergic drugs on ethanol diuresis in rats*, J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38, 283 - 287.
- PONS (A.), *Contribution à l'étude de la Piloselle Hieracium pilosella (Asteracées)*, Thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie, Nancy, 1988, 148 p.
- PROLIAC (A.), *Triterpènes d'Arctostaphylos uva - ursi spreng.*, *Plantes médicinales et phytothérapie*, 1980, 14 (3), 155 - 158.
- PULEO (M.A.), *Fennel and anise as estrogenic agents*, *Journal of ethnopharmacology*, 1980, 2, 337 - 344.
- RÄCZ - KOTILLA (E.) et RÄCZ (G.), *Salidiuretische und hypotensive wirkung der auszüge von ribes blättern*, *Planta Medica*, 1977, 32 (2), 110 - 114.
- RADU (A.), TAMAS (M.) et OTLACAN (A.), *Studiul comparativ al flavonelor din florile speciilor indigene de soc (Sambucus nigra L. S., ebulus L., S. racemosa L.)*, *Farmacia*, 1976, 24 (1), 9 - 15.
- RAVID (U.), PUTIEVSKY (E.) et SNIR (N.), *The volatile components of oleoresins and the essential oils of Foeniculum vulgare in Israël*, *J. Natural Prod.*, 1983, 46 (6), 848 - 851.
- REBUELTA (M.), SAN ROMAN (L.) et SERRANILLOS Fdez (M.G.), *Etude de l'effet diurétique de différentes préparations de l'Ononis spinosa L.*, *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1981, 15 (2), 99 - 108.
- REBUELTA (M.), VIVAS (J.M.), SAN ROMAN (L.) et SERRANILLOS Fdez (M.G.), *Etude de l'effet diurétique de différentes préparations de feuilles de Viola odorata L.*, *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1983, 17 (4), 215 - 221 (a).
- REBUELTA (M.), VIVAS (J.M.), SAN ROMAN (L.) et SERRANILLOS Fdez (M.G.), *Etude de l'effet diurétique de différentes préparations de fleurs de Sambucus nigra L.*, *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1983, 17 (3), 173 - 181 (b).

- RICHTER (W.) et WILLUHNG, *Components of Sambucus nigra L. Essential oil alkanes and fatty ac from flowers*. Fachbereich Biochem. Pharm. Johann Wolfgang Goethe Univ. Frankfurt (Ger) Deut. Apath. ztg, 1974, 114 (25), 947 - 951.
- RICHTER (W.) et GUENTER, *The constituents of Sambucus nigra L. The lipophilic component of the flowers*. Pharmakogn. Inst. Johann Wolfgang Goethe Univ. Frankfurt (Ger) planta med., 1977, 31 (4), 328 - 343.
- RICHTER (W.) et GUENTER, *Data on the constituents of Sambucus nigra L. Determination of ursolic and oleanolic acid, amyirin and sterol contents from Sambucus nigra L. flowers*. Pharmakogn. Inst. Johann Wolfgang Goethe Univ. Frankfurt (Ger) pharma - ztg., 1977, 122 (38), 1567 - 1571.
- ROQUEBERT (J.), DUFOUR (Ph.), NGUYEN BA CANG et CANELLAS (J.), *Action de l'eau de Dax Elvina sur la diurèse du rat hypertendu*, Bordeaux Médical, 1979, 12 (15), 1071 - 1076.
- SANTENOISE (D.), GRANDPIERRE (R.) et ROBERT (M.), *Etude de l'action diurétique de quelques eaux de Bagnères de Luchon*, Presse Therm. Clim., 1966, 103 (1), 43 - 45.
- SARKAR (S.), *Occurrence of arachidic esters in Foeniculum vulgare*, Indian J. Chem. Sect. Borg. med. chem., 1977, 15 (6), 583.
- SCARPATI (M.L.) et ORIENTE (G.), *Search for cynarin in plants containing other cafferyl derivatives*, Ann. Chim., 1957, 47, 155 - 162.
- SELLMAN (R.) et KLEMI (P.J.), *Kidney toxicity of 3 - methylxanthine in the rat*, Journal of Applied Toxicology, 1984, 4 (6), 304 - 307.
- SHAH (S.C.), QADRY (J.S.) et CHAUHAN (M.G.), *Chemical races in Fennel*, Planta Medica, 1970, 18 (4), 285 - 290.
- SHELUTO (V.L.) et GLYZIN (V. IL.), *Flavonoids from Hieracium pilosella L.*, Khim - Prirod. Soedin, 1977, 6, 860 - 862.
- SHULTEZ (E.), KNE FELI (U.) et BOSSARD (E.), *Les plantes médicinales. Botanique et ethnologie* sous la direction de A.R. Thomson, Berger Levrault, ed. Le Livre de Paris, 1981.
- SOUCHE (L.), *Le genre Sambucus*, Thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie, Lyon, 1981, 54 p.
- STAHL (E.), DUMONT (E.), JORK (H.), KRAUS (Lj.), ROZUMEK (K.E.) et SCHORN (P.J.), *Analyse chromatographique et microscopique des drogues*, Entreprise Moderne d'Edition Technique de Documentation, Paris, 1975, 106 - 109.

- SYED (M.), HANIF (M.), CHAUDHARY (F.M.) et BHATTY (M.K.), *Antimicrobial activity of the essential oils of the umbelliferae familie*, Pakistan J. Sci. Ind. Res., 1986, 29 (1), 183 - 188.
- TORSTI (P.), VAPAATALO (H.I.) et NEUVONEN (P.), *Effects of Hydrochlorothiazide, Furosemide and ethacrynic acid on the tissu noradrenaline*, Ann. Med. Exp. Fenn., 1968, 46, 57 - 59.
- TRENKLE (K.), *Nuere untersuchungen in Foeniculum vulgare : organische saure speziell phenylcarbonsauren*, Planta Medica, 1971, 20 (41), 289 - 301.
- TUCKER (B.J.) et BLANTZ (R.C.), *Effect of Furosemide administration on glomerular and tubular dynamics in the rat*, Kidney International, 1984, 26, 112 - 121.
- VALNET (J.), *Phytothérapie traitement des maladies par les plantes*, ed. Maloine S.A. Paris, 1983, 5^{ème} édition.
- VAN DER VEEN (W.), MALINGRE (Th. N.) et ZWAVING (J.H.), *Orthosiphon stamineus, een geneeskruid met een diuretische werking*, Fytochemisch en farmacologisch enderzoek, pharmaceutisch Weekblad, 1979, 114, 965 - 970.
- VAN ITALLIE, *Over Orthosiphon stamineus*, Nieuw tydschrift voor de pharmacie in Nederland, 1886, 232 - 234.
- WILLUHN (G.) et RICHTER (W.), *Zur kenntnis der in haltsstoffe von Sambucus nigra*, Planta Medica, 1977, 31, 328 - 343.
- WILSON (D.R.), HONRATH (V.) et SONNENBERG (H.), *Thiazide diuretic effect on medullary collecting duct function in the rat*, Kidney International, 1983, 23, 711 - 716.
- YASHPAL S KANWAR, *Biology of disease - Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria*, Lab. Invest., 1984, 51 (1), 7 - 21.
- ZAWADA (E.T.), JOHNSON (M.) et SICA (D.), *Ethanol induced water diuresis is not prostaglandin dependent*, Nephron, 1985, 40, 149 - 151.

L'activité diurétique d'extraits d'*Orthosiphon*, de *Piloselle*, de *Sureau noir*, de *Fenouil doux* et de *Busserole* a été étudiée chez le rat ainsi que le bilan ionique urinaire. Le protocole mis au point a nécessité l'injection intrapéritonéale d'une surcharge hydrique hypotonique de NaCl 0,45 % sous un volume de 5 ml / 100 g, dans laquelle est dissoute la préparation de plante. Deux diurétiques de synthèse de classe différente, le furosémide et l'hydrochlorothiazide, ont été testés afin de valider la méthode et d'obtenir deux modèles de référence. L'intérêt de la surcharge a été observé après un traitement avec l'*Orthosiphon* à 50 mg / kg. Grâce à la surcharge, la diurèse est mieux suivie et la vitesse d'élimination peut être calculée. La relation doses - effets a été étudiée après un traitement avec la *Piloselle*, le *Fenouil doux* et la *Busserole*. La *Piloselle* s'est révélée diurétique à 200 mg / kg et inactive à 50 mg / kg. L'œnéolé de *Fenouil* a montré un effet constant sur la diurèse de 50 à 200 mg / kg. La *Busserole* (S.I.P.F.) a une action diurétique de 2,5 à 10 mg / kg qui décroît et devient antidiurétique à 25 mg / kg et toxique à 200 mg / kg. Le rôle de la préparation galénique a été observé après l'administration de *Sureau*, de *Fenouil* et de *Busserole*. L'extrait aqueux est actif avec le *Sureau* et la *Busserole* à haute dose et l'extrait hydroalcoolique avec le *Fenouil* et la *Busserole* à faible dose.