

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

Université ABDERRAHMANE MIRA – Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de la Biologie Physico-Chimique

Mémoire de fin de cycle
Pour l'obtention de diplôme des études supérieures en
Biologie Moléculaire et Cellulaire
Option : Biochimie

Thème

*Activités diurétique et anti-urolithiasique
des extraits de Plantes médicinales*

Présenté par:

M^{elle} : BENSALÉM Nassima.

M^{elle} : IKNI Linda.

Devant le jury :

Présidente : M^{me} DEBACHE N.

Promotrice : M^{elle} AYOUNI K.

Examinatrice : M^{elle} CHERAFT N.

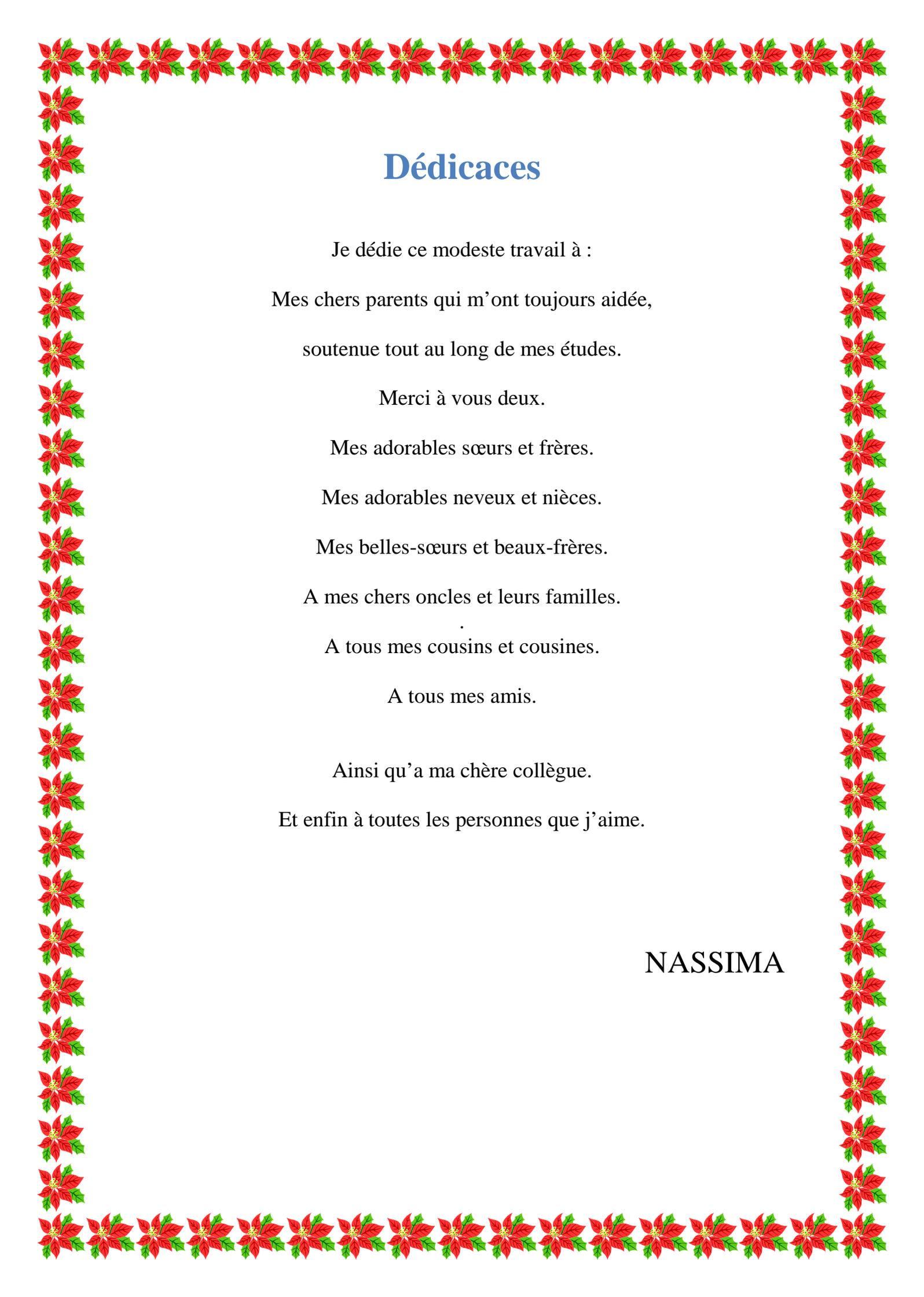
Promotion 2012

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu qui nous a aidé, et donné la force, la volonté et le courage pour réaliser ce modeste travail. Ce dernier n'aurait pas vu le jour sans la contribution de plusieurs personnes, avec leur conseils qu'avec leur critiques, nous remercions en particulier notre promotrice M^{elle} AYOUNI pour l'aide qu'elle n'a cessé de nous prodiguer jusqu'à l'achèvement de ce mémoire.

Nous exprimons par nos respectueux remerciements aux membres de jury, M^{me} DEBACHE N. et M^{elle} CHERAFT N., d'avoir accepté de juger notre travail, à nos amies et collègues.





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents qui m'ont toujours aidée,
soutenue tout au long de mes études.

Merci à vous deux.

Mes adorables sœurs et frères.

Mes adorables neveux et nièces.

Mes belles-sœurs et beaux-frères.

A mes chers oncles et leurs familles.

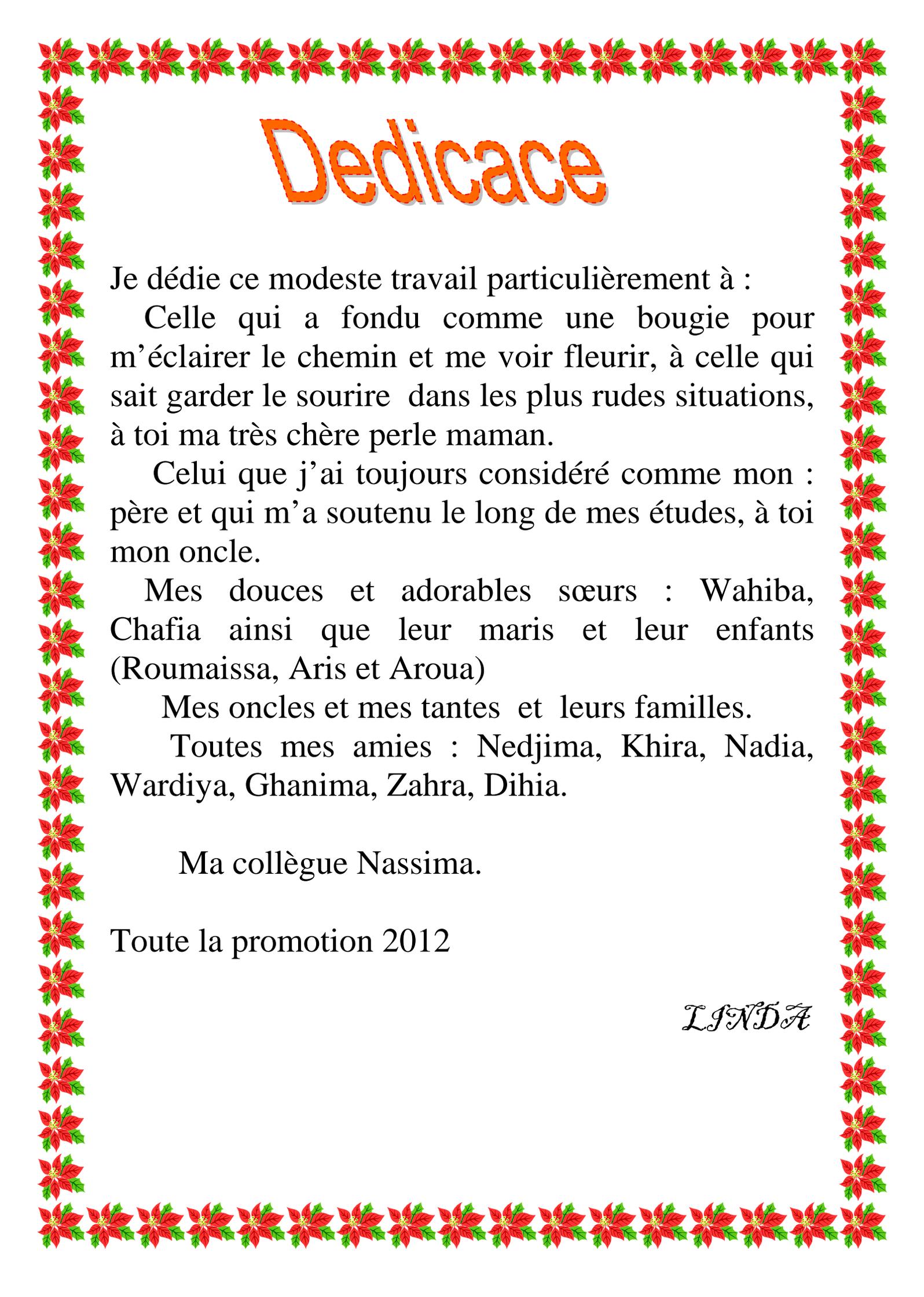
A tous mes cousins et cousines.

A tous mes amis.

Ainsi qu'a ma chère collègue.

Et enfin à toutes les personnes que j'aime.

NASSIMA



Dedicace

Je dédie ce modeste travail particulièrement à :

Celle qui a fondu comme une bougie pour m'éclairer le chemin et me voir fleurir, à celle qui sait garder le sourire dans les plus rudes situations, à toi ma très chère perle maman.

Celui que j'ai toujours considéré comme mon : père et qui m'a soutenu le long de mes études, à toi mon oncle.

Mes douces et adorables sœurs : Wahiba, Chafia ainsi que leur maris et leur enfants (Roumaissa, Aris et Aroua)

Mes oncles et mes tantes et leurs familles.

Toutes mes amies : Nedjima, Khira, Nadia, Wardiya, Ghanima, Zahra, Dihia.

Ma collègue Nassima.

Toute la promotion 2012

LINDA

Liste des tableaux

N°	Titres	Pages
I	La classification des diurétiques et leurs mécanismes et site d'action.	08
II	Tableau récapitulatif des types de calculs.	14
III	Les différents médicaments diurétiques de l'anse.	16
IV	Les différents médicaments diurétiques de la classe des thiazides.	17
V	Les différents médicaments hyperkaliémiants .	19
VI	Les plantes médicinales diurétiques.	27
VII	Récapitulatif des expériences établies par des plantes médicinales diurétiques.	28
IX	Récapitulatif des expériences établies par des plantes médicinales anti-urolithiases.	31

Liste des figures

N°	Titres	Pages
01	Schéma d'une coupe sagittale de rein représentant ses principales structures vasculaires et urinaires.	03
02	Mode d'action des diurétiques de l'anse.	04
03	Mode d'action des diurétiques thiazidiques.	05
04	Mode d'action des diurétiques épargneurs de potassium.	06
05	Lieux d'action des diurétiques et différents lieux de réabsorption du Na ⁺ avec estimation du pourcentage de réabsorption et action des différents diurétiques.	07
06	Mécanisme de lithogénèse.	09
07	Calculs de struvite.	11
08	Calcul d'oxalate de calcium.	11
09	Calculs d'urate.	12
10	Calculs de cystine.	12
11	Calculs de phosphate de calcium.	13
12	Calcul de silice.	13
13	La structure de trois médicaments diurétiques de l'anse.	16
14	La structure de l'hydrochlorothiazide et de l'indapamide.	17
15	La structure d'amiloride et de triamtérène.	18

- **Antalgique** : Soulager la douleur.
- **Antihypertenseur** : Une substance possédant la capacité de traiter l'hypertension artérielle (élévation de la tension artérielle).
- **Antiseptique** : Tue les germes ou empêche leur développement, désinfecte.
- **Antispasmodique** : Qui calme les contractions nerveuses des muscles et organes.
- **Carminatif** : Favorise l'expulsion des gaz intestinaux.

- **Colique néphrétique** : Crise très douloureuse siégeant dans le bas du dos, irradiant dans tout l'abdomen et dans la cuisse. Elle est due à la migration d'un calcul (réunion de substances formant un amas pierreux) dans le conduit menant du rein vers la vessie (uretère).
- **Co-transporteur** : Relatif à un système moléculaire dans lequel il y a cotransport, fait qu'une molécule soit transportée en même temps qu'une autre.

- **Dépuratif** : Qui purifie le sang.
- **Diurèse** : Est l'élimination urinaire.
- **Diurétique** : Qui favorise l'émission des urines.

- **Erythropoïétine** : Est une hormone (protéine) naturelle. Elle régit l'érythropoïèse, c'est-à-dire la production des érythrocytes (ou globules rouges) par la moelle.

- **Fébrifuge** : Soulager la fièvre.

- **Hématopoïèse** : La production de tous les types de cellules sanguines, y compris la formation, le développement et la différenciation des cellules sanguines.

- **Hypercalciurie** : Présence d'un taux important de calcium dans les urines.

- **Hyperkaliémie** : Augmentation anormale du taux de potassium dans le sang au-dessus de 5,5 mmol/l.

- **Hyperoxalurie** : Présence en excès dans les urines d'acide oxalique.

- **Hyperphosphaturie** : Fuite urinaire de phosphate liée typiquement à une anomalie de sa réabsorption rénale.

- **Hyperosmolarité** ; Augmentation de l'osmolarité (concentration moléculaire de toutes les particules osmotiquement actives contenues dans une solution.
- **Hyperuricurie** : présence excessive d'acide urique (ou de ses sels : urates) dans les urines.
- **Hypokaliémie** : Taux anormalement faible de potassium dans le sang.
- **Hypolipémiant** : Baisse le taux du mauvais cholestérol : le LDL et augmente le bon : le HDL.
- **Hypotenseur** : Dilatation des vaisseaux.
- **Kaliurèse** : Elimination de potassium dans l'urine.
- **Natriurèse** : Quantité de sodium éliminée dans l'urine.
- **Œdème cérébral** : Est une accumulation ou un excès de liquide (ou œdème) dans les tissus intra ou extracellulaires du cerveau.
- **Symporteur** : Des éléments sont transportés dans la même direction on parle d'un système symport.
- **Vasodilatateurs** : Sont des médicaments qui permettent de dilater les vaisseaux sanguins veines et artères , en relâchant les muscles lisses de leurs parois. Ils sont notamment indiqués en cas d'hypertension artérielle.
- **Vermifuge** : Qui expulse les vers de l'intestin.
- **Volémie** : Volume sanguin total, comprenant le sang circulant dans les vaisseaux et celui immobilisé dans les réservoirs sanguins de l'organisme .

Sommaire

Introduction	01
---------------------------	----

Chapitre 1 : La diurèse et l'urolithiase

I.1. La diurèse.....	02
I.1.1. Définition	02
I.1.2. Rappel physiologique rénale.....	02
I.1.3. Les diurétiques	03
I.1.3.1. Définition	03
I.1.3.2. La classification et mécanisme d'action des diurétiques	04
I.2. Les lithiases urinaires.....	08
I.2.1. Les étapes de la formation des calculs	08
I.2.2 Les différents types de lithiases	10
I.2.2.1. Les calculs de struvite	10
I.2.2. 2. Les calculs calciques.....	11
I.2.2.3. Les calculs uriques	11
I.2.2.4. Les calculs cystiniques.....	12
I.2.2.5. Les calculs phosphocalciques	13
I.2.2.6. Les calculs à silice	13
I.2.2.7. Les calculs médicamenteux	13

Chapitre 2 : Les médicaments diurétiques et anti-urolithiasiques

II.1. Les médicaments diurétiques.....	15
II.2. Classifications des médicaments diurétiques	15
II.2.1. Les diurétiques hypokaliémiants	16
II.2.1.1. Diurétiques de l'anse	16
II.2.1.2. Diurétiques thiazidiques et apparentés	17
II.2.2. Les diurétiques hyperkaliémiants	18
II.2.2.1. Les anti-aldostérones	18
II.2.2.2. Les non antis-aldostérone	19
II.2.3. Les diurétiques moins utilisés en clinique	20
II.2.3.1. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	20
II.2.3.2. Les diurétiques osmotiques	20

II.3. Les indications des diurétiques.....	21
II.4. Les effets secondaires des diurétiques.....	22
II.5. Médicaments des lithiases urinaires	23
II.5.1. Traitements médicaux.....	23
II.5.1.1. Médicament préventif et curatif	23
II.5.1.2. Médicaments selon la nature de calcul.....	23
II.5.2. Traitements chirurgicaux	25
• Lithotripsie extracorporelle	25
• Néphrolithotomie percutanée	25
• Urétoscopie.....	25

Chapitre 3 : Les plantes médicinales diurétiques et anti-urolithiasiques

III.1. Les plantes médicinales diurétiques.....	26
III.1.1. Les méthodes d'étude de l'activité diurétique.....	26
III.1.1.1. Tests <i>in vivo</i>	26
III.1.1.2. Dosages biochimiques.....	26
III.1.1.3. Les résultats des expériences de plantes médicinales diurétiques.....	28
III.1.1.4. Interprétation et discussion	28
III.2. Les plantes médicinales anti-urolithiasiques.....	30
III.2.1. Méthodes d'étude de l'activité anti-urolithiasique	30
III.2.1.1. Tests <i>in vitro</i>	30
III.2.1.2. Tests <i>in vivo</i>	31
III.2.1.3. Les résultats des expériences de plantes médicinales anti-urolithiasiques.....	31
III.2.1.4. Interprétation et discussion.....	31
Conclusion	33

Références bibliographies

L'utilisation médicinale des plantes est une tradition ancienne, beaucoup plus ancienne que les sciences contemporaines de la médecine, la pharmacologie et la chimie. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que plus de 75% de la population mondiale repose toujours sur des médicaments dérivés de plantes, généralement obtenus à partir de guérisseurs traditionnels, pour ses soins médicaux de base (Herrera *et al.*, 2008).

Parmi ces plantes médicinales on trouve les plantes diurétiques, elles sont très utiles quand il y a diminution des mictions. Ces plantes sont précieuses pour accélérer l'épuration de l'organisme, certaines éliminent les chlorures et sont utilisés lorsqu'il y a de l'œdème et des gonflements, d'autre elles ont la propriété de faire baisser le taux d'urée dans le sang. Certaines d'autres, elles agissent comme sédatif pour les douleurs de l'appareil urinaire et antiseptiques et sont donc efficaces contre les microbes (Wright *et al.*, 2007).

Les médicaments diurétiques sont généralement utilisés en clinique dans les états œdémateux, tel que, l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique, les syndromes néphrotiques et de l'hypertension. Parmi ces médicaments certains d'entre eux proviennent de plantes (Sadki *et al.*, 2010).

Vue les effets secondaires des médicaments diurétiques tel que l'alcalose métabolique et l'hypokaliémie, le recours à la médecine par les plantes est courant dans le traitement traditionnel de certaines maladies rénales. En effet, nombreuses plantes possèdent une activité diurétique et utilisées en ethnomédecine a été confirmée chez des animaux expérimentaux.

Ces dernières années ont connu une expansion spectaculaire dans la connaissance du mécanisme moléculaire des agents phyto-thérapeutiques utilisés pour traiter la lithiase urinaire. La découverte et l'élucidation du mécanisme d'action, en particulier le rôle clinique de ces remèdes à base de plantes, a apporté une contribution importante à un traitement pour la maladie de calculs urinaires comme une thérapie alternative ou un complément.

Dans ce travail basé sur diverses données bibliographiques, nous allons essayer de citer les différentes classes de médicaments diurétiques et anti-urolithiasiques, leurs modes d'action et les méthodes utilisées afin de vérifier l'effet thérapeutique des différents extraits de quelques plantes médicinales traditionnelles.

I.1. La diurèse

I.1.1. Définition

Le mot diurèse est en fait une contraction de "dia-", à travers, et "ouïron", urine. Il s'agit donc de la mesure de la quantité des urines émises sur 24 heures par le rein, après sa fabrication au niveau des néphrons. Elle est mesurée lorsqu'il est nécessaire d'établir un bilan des pertes et des gains hydriques. La diurèse est une fonction vitale pour l'être vivant par laquelle l'organisme excrète tous les déchets provenant de la combustion cellulaire, une fois qu'il a gardé les substances nécessaires pour se nourrir et produire de l'énergie, c'est la fonction de l'élimination (Hallouët et Borry, 2009).

I.1.2. Rappel de physiologie rénale

Le rein est un organe qui pèse environ 250g, Il a quatre rôles : le maintien de la composition en eau et en électrolytes du plasma, le contrôle de la pression artérielle, le contrôle de l'hématopoïèse grâce à la sécrétion d'érythropoïétine, la sécrétion de calcitriol provenant du métabolisme de la vitamine D3 (Touitou, 2007).

Le rein est constitué d'une population d'organites élémentaires, les néphrons. Chaque rein contient environ un million de néphrons, dont chacun comporte deux parties : le glomérule de filtration, ayant un rôle capital dans le début de formation de l'urine primitive (filtrat de plasma) et le tube urinifère constitué du tube contourné proximal relié par l'anse de Henlé au tube contourné distal qui contribue progressivement à l'élaboration de l'urine définitive (figure N°01) (Touitou, 2007).

La sécrétion de l'urine est la résultante de cinq mécanismes, filtration glomérulaire, réabsorption et excrétion tubulaires, acidification de l'urine, concentration et dilution de l'urine. Cette sécrétion est sous la dépendance d'une régulation hormonale. La filtration glomérulaire, dont le débit est de l'ordre de 130 L/min chez l'Homme, est la conséquence de la différence entre la pression sanguine hydrostatique dans le glomérule (50 mm Hg) et la pression osmotique des protéines du plasma (30 mm Hg). L'ultrafiltration glomérulaire (pression osmotique 5 mmHg) fournit aux tubes contournés la charge en sodium et règle la réabsorption de cet ion par le tube contourné proximal. Dans ce dernier, le sodium est réabsorbé par transport actif grâce à l'énergie fournie par l'ATP hydrolysé sous l'influence d'une ATP-ase sodium-potassium dépendante.

Le sodium entraîne avec la sécrétion des chlorures par suite du gradient électrique créé. L'eau suit les ions grâce au gradient osmotique engendré par le mouvement des électrolytes. Le potassium est entièrement réabsorbé (Cohen et Jacquot, 2008).

La bonne compréhension des mécanismes d'action des diurétiques nécessite un rappel des principaux mécanismes physiologiques du fonctionnement du rein et de néphron (figures N° 01 et N° 05).

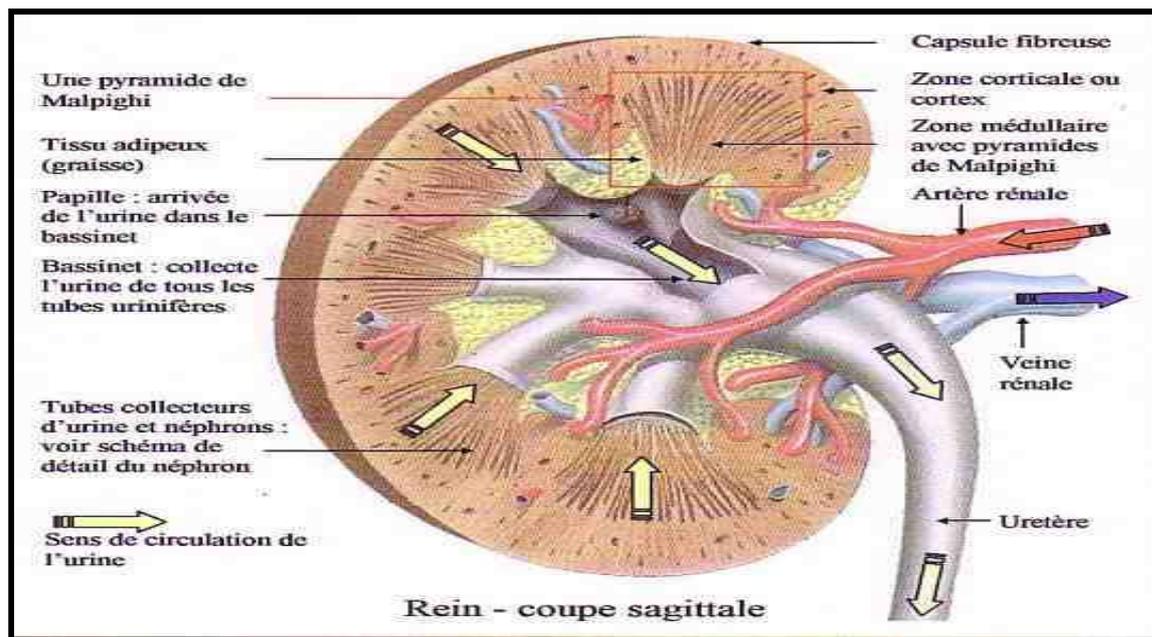


Figure N° 01 : Schéma d'une coupe longitudinale de rein représentant ses principales structures vasculaires et urinaires.

I.1.3. Les diurétiques

I.1.3.1. Définition

Les diurétiques sont un groupe diversifié de composés chimiques, qui partagent la capacité à augmenter l'excrétion de sodium nette rénale (effet natriurétique). Les diurétiques cliniquement sont très importants, car le principal déterminant du volume de liquide extracellulaire est la teneur totale en sodium extracellulaire. Ainsi, pour être efficace dans la correction de volume du liquide extracellulaire, le volume plasmatique et la pression artérielle, les diurétiques doivent susciter la natriurèse cette dernière peut être obtenue, soit en diminuant la réabsorption du sodium tubulaire ou en augmentant la charge de sodium filtré ou encore par une combinaison de ces effets (Palmer, 1997 ; Okusa et Ellison, 2008 ; Donald et Warkentin, 2011).

I.1.3.2. La classification et le mécanisme d'action des diurétiques

Il existe cinq classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action au niveau du néphron entraînant deux phénomènes l'inhibition et la réabsorption du sodium (tableau I).

I.1.3.2.1. Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse permettent l'excrétion de sodium, de potassium, de chlore, de calcium par le rein au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, il existe une brusque augmentation de la quantité de sodium arrivant au niveau du segment distal du néphron. A ce niveau et dans le tube collecteur, une partie du sodium est réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone responsable d'une élimination obligatoire du potassium, cela explique que les diurétiques de l'anse sont hypokaliémiants. L'effet natriurétique est d'apparition rapide (quelques minutes après injection intraveineuse (IV) et 30 mn après absorption orale) et de durée relativement brève (3 heures après IV et 6 heures après absorption orale) (Sica, 2007).

Les diurétiques de l'anse inhibent le co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il en résulte une fuite de Na^+ , Cl^- , K^+ , H^+ et d'eau dans l'urine primitive (même mécanisme de perte des K^+ et des H^+ que pour les thiazidiques). Utilisés par voie veineuse, ils ont également un effet vasodilatateur rapide indépendant de leur effet salidiurétique et de ce fait provoquent une augmentation du flux sanguin rénal et une diminution de la pression capillaire pulmonaire. Cet effet explique vraisemblablement leur rapidité d'action avant même que le patient ait uriné de manière significative (figure N° 02) (Alexandre et al., 2009).

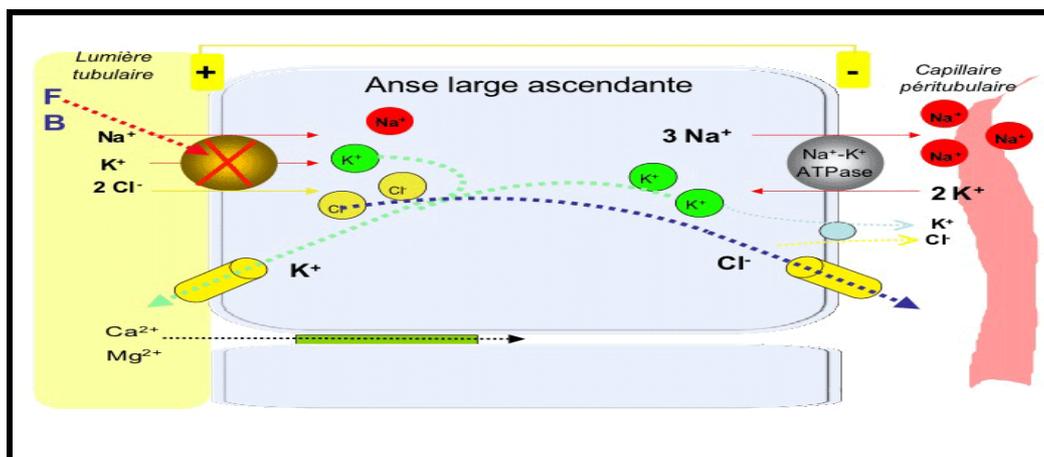


Figure N° 02 : Mode d'action des diurétiques de l'anse (Moulin, 2010).

I.1.3.2.2. Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques agissent sur le tube contourné distal et inhibent le symporteur chlorure de sodium se qui conduit à une rétention d'eau dans l'urine. Le besoin fréquent d'uriner est du à la perte accrue de l'eau qui n'a pas été retenu par le corps comme un résultat d'une relation concomitante avec une perte de sodium à partir du tubule contourné. Le court terme d'action antihypertenseur est basé sur le fait que la précontrainte thiazides diminuer la pression sanguine. D'autre part, l'effet à long terme est du à un effet vasodilatateur inconnu qui diminue la pression artérielle en diminuant la résistance à un diurétique (Prud, 2002).

Les diurétiques thiazidiques, par leur mécanisme d'action, entraînent une hypokaliémie. Or, il existe une relation entre une diminution de la kaliémie et une augmentation de la glycémie. En pratique, la surveillance et le contrôle de la kaliémie peuvent réduire le risque de diabète chez les patients hypertendus traités par les diurétiques (figure N° 03) (Beaufils, 2010).

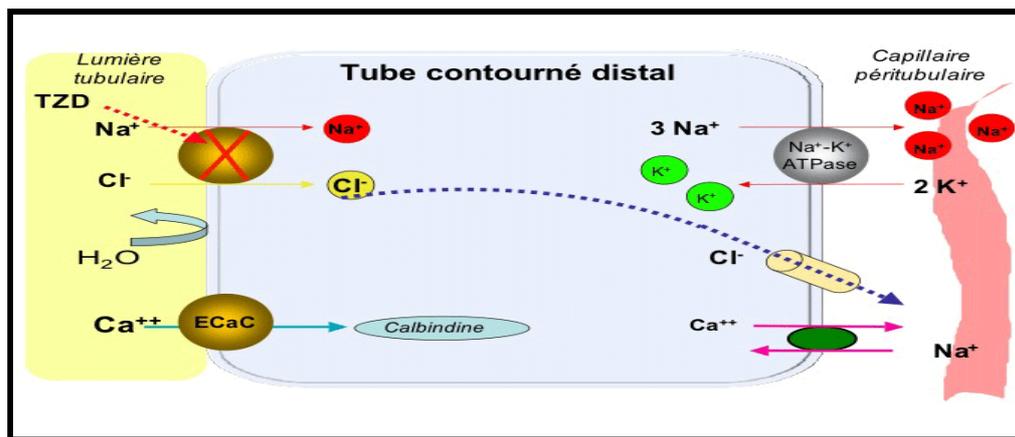


Figure N° 03 : Mode d'action des diurétiques thiazidiques (Moulin, 2010).

I.1.3.2.3. Diurétiques épargneurs de potassium

Les diurétiques épargneurs de potassium sont aussi appelés diurétiques distaux en raison de leur sites d'action au niveau rénal : le tube contourné distal et le tube collecteur qui sont les deux derniers segments du néphron. Les diurétiques épargneurs de potassium bloquent le canal sodique situé au pôle urinaire de l'épithélium du tube contourné distal. Les diurétiques épargneurs de potassium sont représentés principalement par l'amiloride, le triamtérène et la spironolactone (Casenave, 2005).

Ils bloquent spécifiquement la conductance du canal sodique et entraînent une hyperpolarisation de la membrane apicale. La diminution de l'excrétion potassique est due à la modification du gradient électrochimique transépithéliale (figure N° 04) (Casenave, 2005).

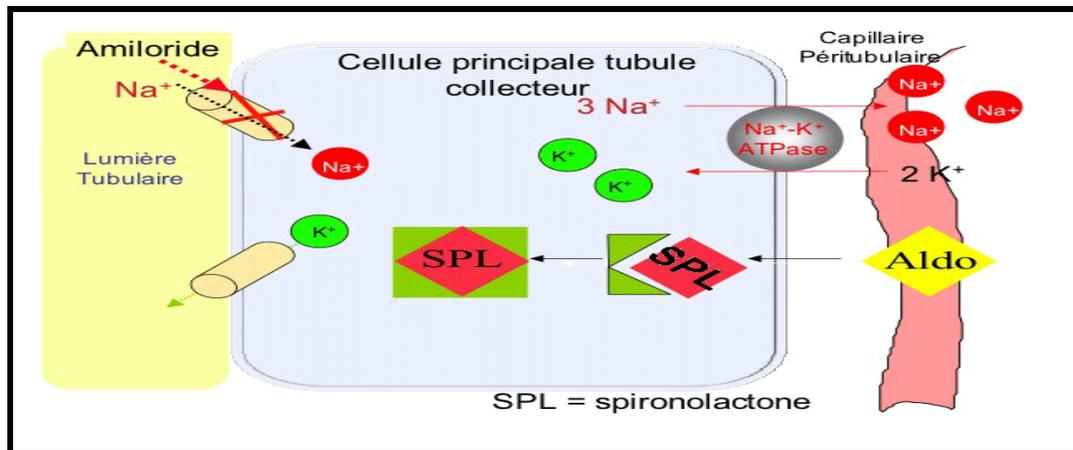


Figure N° 04 : Mode d'action des diurétiques épergneurs de potassium (Moulin, 2010).

I.1.3.2.4. Diurétiques osmotiques

A la différence des autres types de diurétiques, les diurétiques osmotiques n'interfèrent pas directement avec des mécanismes de transport mais agissent comme des substances osmotiques au niveau tubulaire. La réabsorption d'eau au niveau du néphron est guidée par le gradient osmotique généré par le transport de solutés. Lorsque le diurétique osmotique est administré, il est filtré mais très peu réabsorbé. La rétention de ce dernier dans la lumière tubulaire entraîne une hyperosmolarité du liquide tubulaire, qui prévient la réabsorption liquidienne, ainsi que, la réabsorption de NaCl . Les diurétiques osmotiques vont donc entraîner une augmentation de l'excrétion liquidienne, ainsi que, celle du Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- et autres solutés. Ces diurétiques vont également augmenter le flux sanguin rénal et diminuer le gradient cortico-médullaire, tout en atténuant le pouvoir de concentration urinaire (Ellison, 1998).

Les diurétiques osmotiques sont généralement inertes sur le plan pharmacologique et peuvent donc être administrées en quantité importante. Les diurétiques osmotiques ont été préconisés pour prévenir l'insuffisance rénale aiguë, mais leur efficacité dans ces indications reste débattue. En revanche, le mannitol est efficace pour diminuer l'œdème cérébral en soins intensifs (Ambrosi, 2007).

I.1.3.2.5. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'anhydrase carbonique est une enzyme répandue dans tous les organismes qui active la réaction chimique de l'hydratation du CO_2 en acide carbonique et aux protons (Supuran, 2010). « $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ ». Elle est présente au niveau du système nerveux central, du corps ciliaire, du tube digestif et des cellules rénales. Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique sont utilisés pour bloquer l'activité de cette enzyme. Ils ont un effet diurétique (entraîne une augmentation de la sécrétion urinaire) mais sont aussi souvent utilisés dans le domaine ophtalmologique (Dellale, 2010).

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent principalement dans le tubule proximal; un effet supplémentaire, bien que modeste, le long de néphron distal est également observée. Les IAC agissent par l'inhibition de l'anhydrase carbonique luminaire et cellulaire, résultant. Il ya kaliurèse substantielle, bien que l'hypokaliémie est rare. L'efficacité des diurétiques est limitée par distale Na et réabsorption et de développement de l'acidose métabolique, ce qui limite la charge filtrée à HCO_3^- Limitant par le fait natriurèse. La plupart des diurétiques ont une activité de l'anhydrase carbonique (Barbey, 2004; Clarkson et al., 2011).

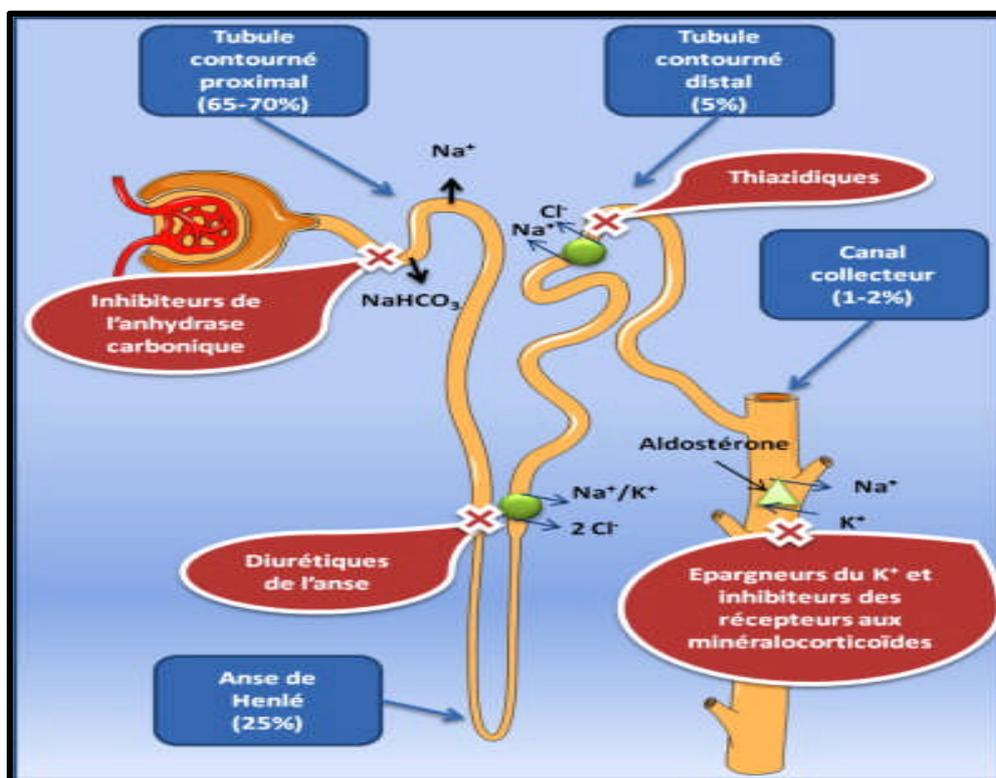


Figure.5 : Lieux d'action des diurétiques et différents lieux de réabsorption du Na^+ avec estimation du pourcentage de réabsorption (Cohen-solal et Funck-brentano, 2011) .

Tableau I : La classification des diurétiques et leurs mécanismes et sites d'action (Jacob *et al.*, 2010).

Les classes	Mécanisme d'action	Site d'action
Les diurétiques thiazidiques	Inhiber la réabsorption de Na ⁺ par la Na ⁺ /Cl ⁻ symporteur	Tubes contournés distaux
Diurétiques de l'anse	Inhibe la symporteur Na ⁺ -K ⁺ -2Cl	Médullaire branche large ascendante
Diurétiques d'épargne potassique	L'inhibition de la Na ⁺ /K ⁺ échangeur, l'aldostérone et les canaux sodiques épithéliaux	Les corticales, canaux collecteurs
Les diurétiques osmotiques	Favoriser la diurèse osmotique	Tubule proximal, branche descendante
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Inhiber la sécrétion de H ⁺ la promotion résultante de Na ⁺ et K ⁺ excrétion	Tubule proximal

I.2. Les lithiases urinaires (calculs urinaires)

La lithiase urinaire désigne la maladie caractérisée par la formation de calcul dans les reins ou dans les voies urinaires. Le mot « Lithiase » vient des grecques lithos (pierre) et le mot « Calcul » vient du latin calculus (caillou). Un calcul est un amas compact d'une ou plusieurs substances cristallisées. Le mécanisme essentiel de la formation des calculs est une concentration excessive dans les urines de composés peu solubles. Ces derniers précipitent en cristaux qui s'agrègent pour former un calcul (Arsenault, 2000). Les calculs urinaires peuvent se développer dans les reins (12 %), les uretères (4 %), l'urètre (24 %), mais c'est la vessie qui est la localisation la plus fréquente (60 %) (Daudon, 2005).

Les conditions qui contribuent à la cristallisation des sels et la formation des calculs incluent une concentration suffisamment élevée de sels dans l'urine, un temps de latence suffisant dans le tractus urinaire (rétention urinaire de sels et de cristaux), un pH urinaire favorable à la cristallisation des sels, un noyau à partir duquel la cristallisation peut se faire, et une concentration en inhibiteurs de cristallisation diminuée (Daudon, 2005).

I.2.1. Les étapes de la formation des calculs

La formation des calculs comporte quatre étapes:

La sursaturation en une ou plusieurs substances cristallines, la germination cristalline, la croissance des cristaux formés et leur agrégation et leur fixation à l'épithélium du tube collecteur ou à la pointe de la papille, qui représente la phase de nucléation proprement dite et aboutit, par accréation de nouveaux cristaux et agrégats, à la formation progressive du calcul (figure N° 06) (Daudon *et al.*, 2000).

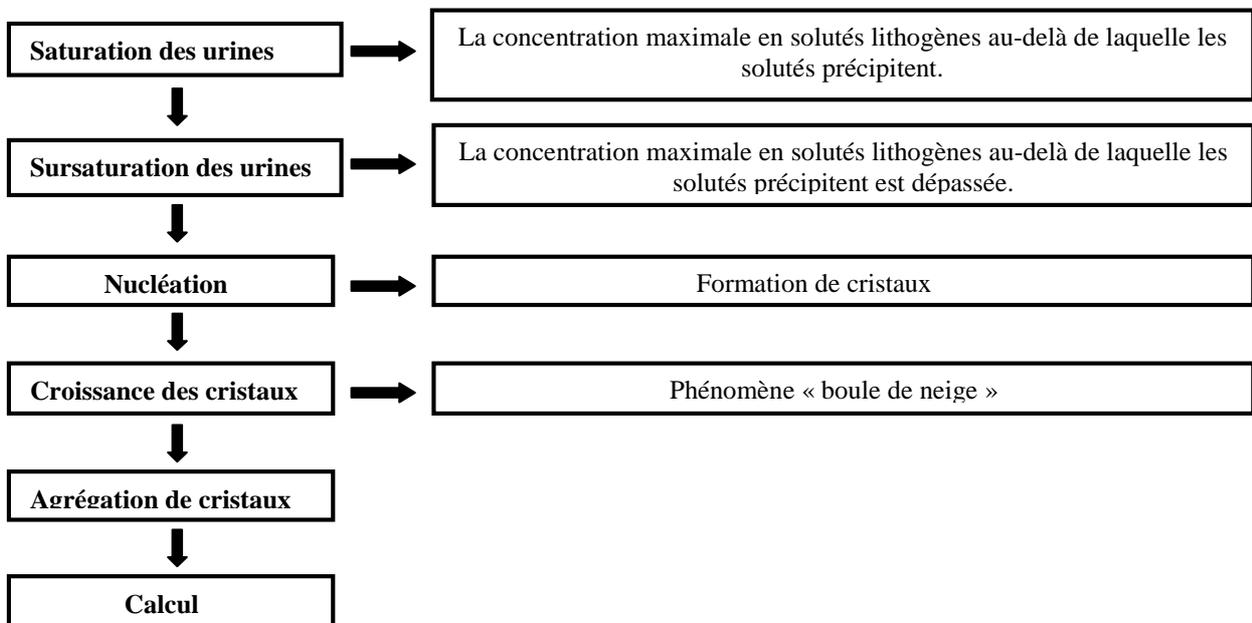


Figure N° 06 : Mécanisme de la lithogénèse.

I.2.1.1. La sursaturation

La sursaturation se produit lorsque les substances constitutives du calcul sont présentes dans l'urine à forte concentration ou lorsque le volume urinaire est réduit au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble dans des conditions physicochimiques définies (température, pression, pH...) (Jungers *et al.*, 1999).

I.2.1.2. La germination (nucléation cristalline)

Lorsque le niveau de sursaturation est suffisant, les molécules dissoutes se rassemblent pour constituer des germes cristallins, premier stade des particules solides conduisant à la formation de calculs. Cette étape de germination peut traduire différentes situations. On distingue essentiellement deux sortes de nucléation:

La nucléation homogène correspond à la cristallisation directe d'une espèce dont le niveau de sursaturation est élevé le cas de la cystine et la nucléation hétérogène s'observe pour des niveaux de sursaturation moindres et traduit le fait que les cristaux se forment au contact de particules telles que des débris épithéliaux ou cellulaires ou d'autres cristaux préexistants, le cas de la lithiase calcique ou urique commune (Jungers et Daudon,1989).

I.2.1.3. La croissance et l'agrégation cristallines

Les germes cristallins formés mesurent de quelques centaines d'angströms à quelques microns et s'écoulent donc en principe librement avec l'urine au cours du transit tubulaire dont la durée normale ne dépasse pas quelques minutes. Ce délai est trop court pour permettre à des cristaux nucléés dans le tubule d'atteindre, par simple croissance cristalline, une taille suffisante pour provoquer leur rétention dans les tubes collecteurs. En revanche, par le jeu des forces d'attraction électrostatique et des interactions entre germes cristallins et macromolécules, des agrégats volumineux, dépassant parfois 200 microns, peuvent se former en moins d'une minute et être retenus dans les tubes collecteurs (Berland, 1999).

- **Calculogénèse**

La rétention des particules cristallines, soit en raison de leur taille, soit, plus souvent, par fixation à l'épithélium, représente la première étape du processus lithiasique proprement dit. Les interactions entre les cristaux et la surface, des cellules épithéliales sont considérées aujourd'hui comme la principale cause de nidation et de formation d'un calcul. L'un des sites privilégiés de cette fixation est la papille rénale qui comporte fréquemment, tout particulièrement chez le sujet lithiasique, des micros dépôts calciques intra-parenchymateux dont la mise au contact avec l'urine (Jungers et Daudon,1989).

I.2.2. Les différents types de calculs

La composition chimique des différents calculs impose des approches thérapeutiques et nutritionnelles divers (tableau II).

I.2.2.1. Les calculs de struvite

Les calculs de struvite ($Mg NH_4 PO_4 6H_2O$) figurent parmi les calculs les plus couramment mis en évidence chez le chien. Une sursaturation de l'urine en ions magnésium, ammonium et phosphates est nécessaire, mais plusieurs autres facteurs (pH urinaire alcalin, régime alimentaire), peuvent favoriser leur formation. L'uréase est une enzyme qui hydrolyse l'urée, ce qui conduit à une augmentation des concentrations en ammonium, phosphates et

carbonates et à une urine alcaline. Beaucoup de calculs de struvite contiennent en outre une petite quantité d'autres minéraux, comme le phosphate le calcium et, moins fréquemment, l'urate d'ammonium (figure N° 07) (Osborne et al, 1995).



Figure N° 07 : Calculs de struvite (Osborne et al, 1995).

I.2.2.2. Les calculs calciques

Les lithiases calciques peuvent se présenter sous deux formes : des calculs d'oxalate de calcium à l'aspect brun foncé et lisse, ou de phosphate de calcium de couleur plus claire. Ces calculs se rencontrent dans les reins ou le bas appareil urinaire. Les urolithes d'oxalate de calcium représentent et de loin la majeure partie des lithiases calciques (figure N° 08) (Dembele, 2005).

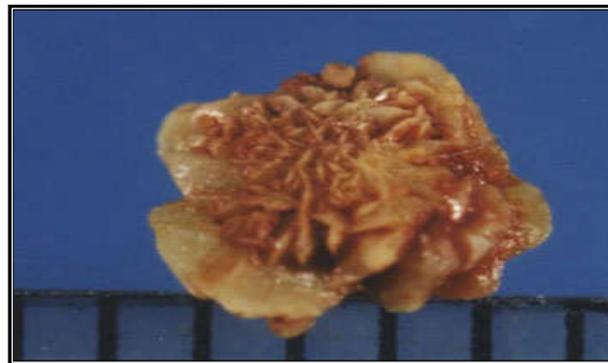


Figure N° 08 : Calcul d'oxalate de calcium (Dembele, 2005).

I.2.2.3. Les calculs uriques

Elles sont constituées de cristaux d'urate et représentent 5 à 10 % de l'ensemble des lithiases. Des urates sont aussi fréquemment retrouvés dans des calculs d'oxalate de calcium. L'acide urique est l'un des produits de dégradation du métabolisme des bases puriques.

Chez les races autres que le Dalmatien, quasiment tout l'urate est formé à partir de la dégradation des bases puriques (Kruger et Osborne, 1986). Les calculs qui en découlent sont la plupart du temps composés d'urate d'ammonium.

Une réduction de l'excrétion urinaire des inhibiteurs de la cristallisation pourrait contribuer à la formation de calculs (figure N° 09) (Carvalho et al, 2003).

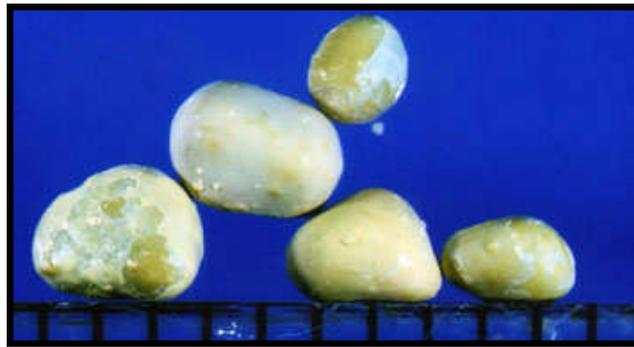


Figure N° 09 : Calculs d'urate (Kruger et Osborne, 1986).

I.2.2.4. Les calculs cystiniques

Ils sont rares et ne représentent que 1% des calculs. Dans tous les cas, leur formation est attribuable à la cystinurie, une anomalie génétique qui entraîne l'excrétion d'une quantité excessive de cystine (un acide aminé) par les reins. Ce type de calcul peut survenir dès l'enfance. Les chiens présentant une cystinurie réabsorbent une quantité beaucoup moins importante de la cystine filtrée par le glomérule, et un nombre d'entre eux peuvent même présenter une sécrétion nette de cystine (figure N° 10) (Casal et al, 1995).



Figure N° 10 : Calculs de cystine (Casal et al, 1995).

I.2.2.5. Les calculs phosphocalciques

Les calculs phosphocalciques représentent 15 à 30% des lithiases, soit des calculs de phosphate de calcium mono-hydrogéné, ou bien des calculs de phosphate ammoniacomagnésien. Il existe aussi des lithiases mixtes oxalophosphocalciques (figure N° 11) (Chevallier, 2009).



Figure N° 11 : Calculs de phosphate de calcium (Chevallier, 2009).

I.2.2.6. Les calculs à silice

La pathogénie peut faire intervenir la consommation dans différents aliments d'une forme absorbable de silice, ce qui provoque une hyperexcrétion urinaire de silice. La récente émergence de ces calculs pourrait être liée à une utilisation majeure d'ingrédients végétaux fibreux dans certains aliments pour chiens (figure N° 12) (Osborne et *al*, 1995).



Figure N° 12 : Calcul de silice (Osborne et *al*, 1995).

I.2.2.7. Les calculs médicamenteux

Toute substance médicamenteuse peu soluble en milieu aqueux est susceptible lors de son élimination de cristalliser dans l'urine et de former un calcul (exemple: Les sulfamides, le triamtérène...ect) (Servai et *al*, 2006).

Les différents types des calculs cités récapitulés dans le tableau ci-dessous selon leur composition ainsi que, leurs fréquences.

Tableau II : Récapitulatif des types de calculs.

Types de calculs	Composition	Représentation en % des lithiases
Calcul de struvite	magnésium, ammonium, phosphate, phosphate de calcium et l'urate d'ammonium	1,8%
Calcul calcique	Oxalate de calcium et phosphate de calcium	72%
Calcul urique	L'urate	5 à 10 %
Calcul cystinique	Cystine (acide aminé)	1%
Calcul phosphocalcique	Phosphate de calcium ou de phosphate amoniac-magnésien	15 à 30%
Calcul a silice	Silice	1%
Calculs médicamenteux	Substances médicamenteuses	1%

Divers médicaments de synthèse sont utilisés en thérapeutique dans le traitement de ces différents lithiases et induire la diurèse. Le chapitre suivant est consacré a des exemples de ces médicaments et leur mode d'action.

Le médicament par définition est une préparation, ou plus précisément une molécule bien définie, appelée principe actif, destinée à traiter ou à prévenir une maladie. Les médicaments sont toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal, ou bien pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Alteroche, 2003).

II.1. Les médicaments diurétiques

Les médicaments diurétiques sont des agents visant à accroître le taux de formation de l'urine. En conséquence, ces médicaments favorisent l'excrétion d'eau et d'électrolytes, de promouvoir le mouvement d'un fluide à partir des compartiments corporels (les yeux, le crâne) dans le sang et/ou causer la rétention des électrolytes de sélection (potassium, calcium) dans le sang, aucun effet n'est observé sur les protéines, les acides aminés, les vitamines ou la réabsorption du glucose avec l'utilisation des médicaments diurétiques. Les classes de médicaments diurétiques incluent : Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC), les thiazides et les médicaments connexes, les diurétiques de l'anse, les diurétiques épargneurs de potassium, les diurétiques osmotiques, et plusieurs agents divers par exemple : l'eau (Rankine, 2008).

II.2. Classification des médicaments diurétiques

Selon deux principes, l'effet sur K et l'effet sur l'élimination de l'eau, on distingue deux classes : Les diurétiques hypokaliémiques et les diurétiques hyperkaliémiques.

➤ Hypokaliémie

L'hypokaliémie est définie comme une concentration plasmatique inférieure à 3,5 mmol/L. Il s'agit du trouble électrolytique le plus fréquent en pratique clinique. Il est présent chez 20% des patients hospitalisés et chez 10-40% des patients sous traitement de diurétiques thiazidiques. En général, une hypokaliémie discrète à modérée (3,0-3,5 mmol/l) est bien tolérée chez les personnes en bonne santé, toutefois elle peut être vitale surtout chez les patients avec une pathologie cardiaque sous-jacente. Pour ces raisons, une approche étiologique et thérapeutique de l'hypokaliémie est importante (Gennari, 2002 ; Kahn, 2009).

➤ Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie signifie un niveau anormalement élevé de potassium dans le sang. Le niveau de potassium normal dans le sang est de 3,5-5,0 milliéquivalents par litre (mEq/L). Les concentrations de potassium entre 5,1 mEq/L à 6,0 mEq/L reflètent l'hyperkaliémie légère. Les concentrations de potassium de 6,1 mEq/L à 7,0 mEq/L sont hyperkaliémie modérée, et les niveaux supérieurs à 7 mEq / L sont hyperkaliémie sévère (Gougoux, 2002 ; El kouri et Potel, 2009).

L'hyperkaliémie est une complication fréquente des insuffisances rénales chroniques (IRC), surtout avec les prescriptions d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), qui sont recommandés pour freiner la progression de l'insuffisance rénale (IR), même lorsque celle-ci est sévère (< 30 ml/min). L'insuffisance cardiaque est aussi fréquente chez ces patients avec la spironolactone qui l'accompagne (Plaisance et al., 2006).

II.2.1. Les diurétiques hypokaliémiants

L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les diurétiques de l'anse et à un moindre degré les thiazidiques.

II.2.1.1. Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse tel que, «Bumétanide =Burinex®» (figure N°13, tableau III), «Furosémide=Lasilix®» (figure N°13, tableau III), «Pirétanide=Eurélix®» (figure N°13, tableau III) agissent essentiellement en bloquant le cotransporteur NaK_2Cl situé sur la membrane apicale des cellules de la branche ascendante large de Henlé. Environ 20 à 25 % du sodium filtré étant réabsorbé à ce niveau et seulement 7 à 9 % par les segments plus distaux du tubule. Les diurétiques de l'anse à dose maximale sont les plus efficaces. Ils parviennent à leur site d'action après sécrétion par le tubule proximal, car ils ne sont guère filtrés, en raison de leur forte fixation à l'albumine. L'augmentation initiale de la filtration glomérulaire qu'ils entraînent ne peut rendre compte de leur effet natriurétique car elle est très brève (Presne et al., 2004).

Le furosémide c'est le diurétique de l'anse le plus utilisé, il augmente la diurèse et la natriurèse en inhibant activement la pompe $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ située sur la face apicale des cellules de la branche large ascendante de l'anse de Henlé, et probablement en redistribuant le débit sanguin intra-rénal (Shimoni, 1991).

Pour obtenir ces effets, le furosémide doit atteindre son site d'action. L'importance des effets natriurétique et diurétique est corrélée à la quantité de furosémide présente à l'intérieur du tubule rénal, reflétée par le taux d'excrétion urinaire du médicament (Shimoni, 1991).

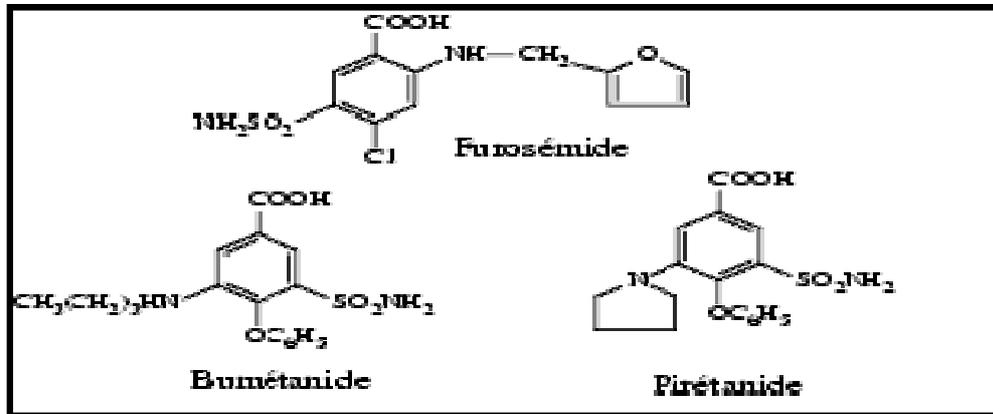


Figure N° 13 : La structure de trois médicaments diurétiques de l'anse (Allain, 2008).

Tableau III : Les différents médicaments diurétiques de l'anse (Maloteax, 2009).

DCI	Nom commerciale	Dosage	Posologie usuelle
Furosémide	Lasilix Lasilix faible Lasilix Lasilix retard	Comprimés (cp) 20 mg 40 mg 60 mg 500 mg	1 à 2 cp/j 1 à 2 cp/j 1 cp/j
	lasilix	Intraveineux 20 mg 250 mg	40 à 120 mg par injection
Bumétanide	Burinex	Comprimés 1 mg 5 mg Intraveineux 2 mg 5 mg	1 cp/j 1 cp/j 0,5 à 5 mg par injection
Pirétanide	Eurélix	Comprimés 6 mg	1 cp/j

II.2.1.2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Les thizideset apparentés tel que, « l'Hydrochlorothiazide=[HCTZ]=Esidrex[®] » (figure N°14, tableau IV), « Chlortalidone=Hygroton[®] » (figure N°14, tableau IV), « Xipamide=Lumitens[®]=Chronexan[®] » et « Indapamide=Fludex[®] » (figure N°14, tableau IV) agissent au niveau du segment de dilution de la branche ascendante de l'anse de Henlé et de la première partie du tubule contournée distal (Presne et al., 2007).

Ils atteignent leur site d'action par sécrétion tubulaire proximale, à l'exception du Xipamide, qui l'atteint par le pôle basolatéral des cellules du segment de dilution. Leur durée d'action est de 12 à 24 heures (Presne et al., 2007).

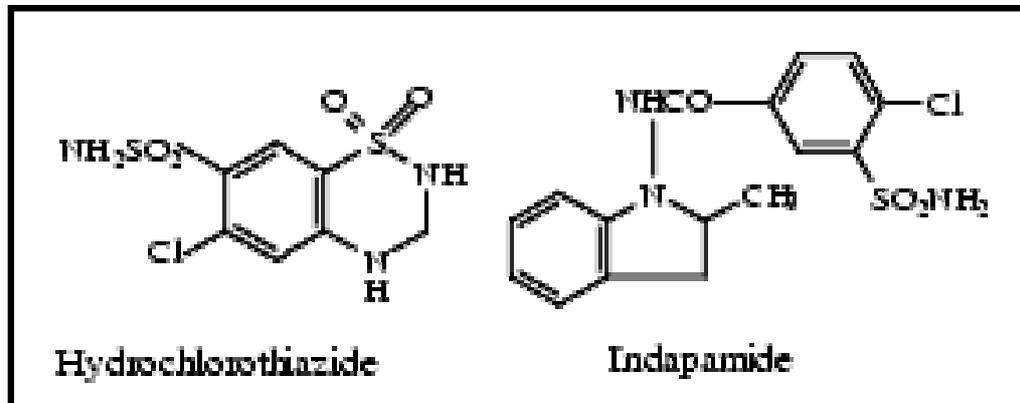


Figure N° 14 : La structure de l'hydrochlorothiazide et de l'indapamide (Allain, 2008).

Tableau IV : Les différents médicaments diurétiques de la classe des thiazides (Maloteax, 2009).

DCI	Spécialité	Dosage	Posologie usuelle
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25 mg	1 cp/j
Chlortalidone	Logroton 25	25 mg	1 cp/j
Xipamide	Lumitens	20 mg	1 cp/j
Indapamide	Fludex2,5	2,5 mg	1 cp/j
Ciclitamine	Tenstaten	50 mg	1 à 2 cp/j

II.2.2. Les diurétiques hyperkaliémiants

On distingue deux groupes de diurétiques épargneurs de potassium, ils ont en commun un même site d'action avec des actions rénales identiques : Inhibiteurs de l'aldostérone (anti-aldostérone) et les non-antis aldostérones.

II.2.2.1. Les anti-aldostérones

Les anti-aldésterones tel que, la « Spironolactone=Aldactone® » et « Canréonate de potassium=Soludactone® » solubles dans l'eau antagonisent de façon spécifique et compétitive l'action de l'aldostérone, ceci est probablement lié à leur structure stéroïdienne commune, proche de celle de l'aldostérone. Le mécanisme d'action est un blocage par compétition du récepteur cytosolique de l'aldostérone des cellules principales du tubule distal connecteur et du segment cortical du canal collecteur (Lechat, 2006).

L'importance de leur effet natriurétique est donc conditionnée par celle d'une sécrétion d'hormones minéralocorticoïdes (aldostérone) ou par le degré d'inhibition du catabolisme du cortisol en cortisone inactive (Lechat, 2006).

L'aldostérone stimule les transports cationiques distaux (Na^+ contre H^+ et K^+) en activant la transcription du gène induisant la synthèse de diverses protéines mal connues favorisant la réabsorption du sodium, ainsi que la sécrétion de potassium et de protons par l'intermédiaire d'une activation de la NaK adénosine triphosphatase (ATPase) basolatérale, de l'ouverture des canaux luminaux du sodium et du potassium, et de la fermeture du canal potassique basolatéral de la cellule principale. Ceci aboutit à une augmentation de l'électronégativité de la lumière, favorisant la sortie de potassium par le canal luminal de la cellule principale et de H^+ par activation des H^+ ATPases et H/K ATPases de la cellule intercalaire α du collecteur cortical (Laviolle, 2012).

II.2.2.2. Les non antagonistes de l'aldostérone

Les non antagonistes de l'aldostérone tel que, « Amiloride=Modamide® » (figure N° 15, tableau V) et « Triamtérène=Teriam® » (figure N° 15, tableau V) en association seulement bloquent le canal sodium de la membrane luminale de la cellule principale, qu'ils atteignent après sécrétion par le tubule proximal. Leur action natriurétique chez le sujet sain est faible, comparable à celle des antagonistes de l'aldostérone car le pourcentage de sodium réabsorbé dans le tube collecteur cortical n'est que de 2 à 4%. En revanche, l'effet natriurétique de ces diurétiques épargneurs de potassium est plus important lorsque la fraction du débit de sodium filtré délivré au tube collecteur est augmentée par inhibition de la réabsorption sodée en amont, du fait soit d'un syndrome minéralocorticoïde primitif avec hypervolémie, soit d'une coadministration de diurétiques de l'anse ou de thiazidiques. (Fauvel, 2009).

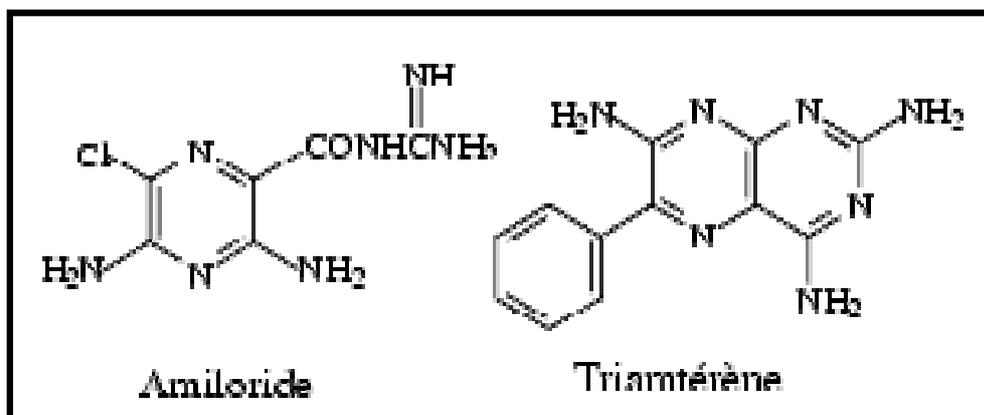


Figure N° 15. la structure d'amiloride et de triamtérène (Allain, 2008).

Tableau V : Les différents médicaments hyperkaliémisants (Maloteaux, 2009).

DCI	Nom commerciale	Dosage	Posologie usuelle
Spironolactone	Aldactone	Comprimés 50 mg 75 mg	½ cp à 2 cp
Amiloride	Modamide	5 mg	1 à 2 cp/j
Triamtérène	Tériam	100 mg	1 cp/j
Canréboate de potassium	Soludactone	Intraveineux 100 mg 200 mg	100 à 400 mg

II.2.3. Les diurétiques moins utilisés en clinique

II.2.3.1. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)

Ils agissent en inhibant indirectement la réabsorption du sodium par l'intermédiaire de l'inhibition directe de celle des bicarbonates dans le tubule proximal. Bien qu'environ 20% du sodium réabsorbé par le proximal le soit sous forme de bicarbonates. L'Acetazolamide est l'inhibiteur prototypique de l'anhydrase carbonique, son effet natriurétique est faible car la réabsorption sodée des segments d'aval est proportionnelle au débit de sodium, qui leur est délivré et compense en grande partie l'inhibition de la réabsorption proximale du sodium. De plus, l'acidose qu'il induit inhibe son action. L'effet diurétique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique est faible, ces produits sont, par conséquent, peu utilisés comme diurétiques (Semama, 2006).

II.2.3.2. Les diurétiques osmotiques

Les diurétiques osmotiques tel que, le mannitol induisent une expansion volumique des fluides extracellulaires, à augmenter le flux de fluide tubulaire leur confère un rôle important dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë. En effet, ils empêchent l'obstruction tubulaire due au déversement de constituants cellulaires dans la lumière tubulaire, réduisent l'oedème rénal. Ainsi, le mannitol est utilisé dans des conditions risquées comme lors d'une transfusion avec du sang inadapté ou lors d'un choc. Enfin, le mannitol peut déshydrater le cerveau et est donc utilisé pour traiter l'oedème cérébral (Archer, 1995).

II.3. Les indications des diurétiques

II.3.1. Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est une maladie fréquente, qui augmente avec l'âge. Elle peut, entre autres, être causée par une rétention anormale de sel (ou chlorure de sodium). Lorsque l'être humain ne présente pas d'hypertension, la quantité de sel reste constante grâce à un équilibre entre les apports alimentaires et l'élimination urinaire. Ce sont les transporteurs de sodium qui se chargent de maintenir cet équilibre (Simon, 1986).

Les thiazidiques agissent selon un mode d'action simple: ils favorisent l'élimination urinaire d'eau corporelle, ce qui réduit la pression artérielle et, par voie de conséquence, limite l'hypertension artérielle. Jusqu'à maintenant, une unique cible était connue pour cette classe de médicaments. Les thiazidiques sont les médicaments les plus largement utilisés contre l'hypertension artérielle en inhibant un transporteur de sodium spécifique, ils favorisent l'élimination urinaire de cet ion. Cela a pour conséquence de diminuer le volume sanguin et le débit cardiaque et fait chuter la pression artérielle (Eladari, 2010).

II.3.2. Insuffisance cardiaque (IC)

Les diurétiques sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque, dès qu'il existe une rétention hydrosodée, en l'absence de volémie augmentée, leur indication dans les insuffisances cardiaques congestives est très limitée, leur effet peut conduire à une diminution du débit cardiaque, plus particulièrement chez le sujet âgé, et un traitement diurétique trop puissant prolongé peut dépasser son but. En cas d'insuffisance cardiaque chronique, les diurétiques de l'anse sont indiqués de façon préférentielle leur adjoindre un diurétique épargneur potassique, ayant pour but de diminuer les risques d'hypokaliémie, et de lutter contre l'hyperaldostéronisme fréquent en cas d'insuffisance cardiaque. En cas d'insuffisance cardiaque aiguë (oedème pulmonaire), les diurétiques de l'anse par voie intra-veineuse sont indiqués, permettant une diminution rapide de la volémie, et probablement un effet sur le système vasculaire capacitif (Seronde, 2001).

II.3.3. L'insuffisance rénale

Un diurétique de l'anse est le traitement de choix chez les patients présentant une insuffisance rénale compliquée de surcharge hydrosaline. En effet, comme mentionné plus haut, la réponse diurétique à un thiazide reste faible, même à dose élevée, chez un patient avec une clearance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (Olden *et al.*, 1995).

L'insuffisance rénale diminuant la quantité de diurétique sécrété au niveau tubulaire, il sera nécessaire d'utiliser des doses élevées de diurétiques de l'anse pour atteindre une concentration tubulaire efficace au niveau des néphrons fonctionnels restants (Olden *et al.*, 1995).

II.3.4. Le syndrome néphrotique

Les oedèmes du syndrome néphrotique se constituent en raison de l'hypoalbuminémie, qui entraîne une diminution de la pression oncotique du plasma, ainsi qu'en raison d'une rétention hydrosaline au niveau du néphron distal, responsable d'une expansion volémique et d'une augmentation de la pression hydrostatique (Orth et Ritze, 1995).

II.4. Les effets secondaires des diurétiques

Les effets secondaires des diurétiques sont dépendants de la dose administrée. Cependant, certaines généralités peuvent être mentionnées.

Les principaux effets secondaires des diurétiques de l'anse sont une hypokaliémie, une alcalose métabolique (qui sont communes), l'hypotension, l'élévation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, l'hyperuricémie et l'hyponatrémie. Les effets métaboliques des diurétiques thiazidiques incluent des troubles électrolytiques (hypokaliémie et hyponatrémie), une dyslipidémie (augmentation des triglycérides), et une hyperuricémie (Schmieder *et al.*, 2000).

Il existe une relation entre l'hypokaliémie et le métabolisme du glucose. En effet, il a été montré que la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas dépend du potassium. L'hypokaliémie est donc en partie responsable d'anomalies dans le métabolisme du glucose comme l'hyperglycémie et la résistance périphérique à l'insuline (Wilcox, 1999).

En outre, les K^+ et les Mn^+ sont des ions principalement intracellulaires qui possèdent des propriétés de stabilisation des membranes et de vasodilatation. La déplétion en K^+ et en Mn^+ provoquée par les diurétiques peut donc contrecarrer en partie leur action hypotensive. Enfin, l'utilisation à long terme des diurétiques est associée au carcinome cellulaire rénal et le risque augmente avec l'accumulation des doses de diurétiques (Schmieder *et al.*, 2000). Les diurétiques devraient être évités pour le traitement à long terme de l'hypertension.

Néanmoins, sachant que les autres classes d'anti-hypertenseurs ne semblent pas partager les propriétés cérébroprotectrices des diurétiques, leur utilisation à faibles doses, en tant que thérapie initiale ou bien en combinaison, reste justifiée chez les patients hypertendus présentant un risque de maladie cérébrovasculaire (Messerli, 1999).

➤ Association de diurétiques

Ces associations sont utilisées pour éviter l'hypokaliémie lors de l'utilisation de diurétiques augmentant la perte de potassium. Le danger d'une hypokaliémie sous l'effet des thiazides ou des diurétiques de l'anse est souvent surestimé. Dans certains cas patients soumis à un régime pauvre en potassium) où l'on souhaite quand même associer un diurétique d'épargne potassique à un thiazide ou à un diurétique de l'anse, ces associations s'avèrent d'un emploi plus facile pour le patient (Maloteaux, 2009).

II.5. Médicaments des lithiases urinaires

II.5.1. Traitements médicaux

Il arrive que les calculs s'évacuent d'eux mêmes avec l'urine. Des médicaments et un régime alimentaire spécifique suffisent pour faire fondre certains calculs (ceux composés d'acide urique) et les évacuer. L'urine est normalement acide et il suffit de faire baisser l'acidité pour les faire disparaître. Quand le passage de l'urine est bloqué par un calcul (colique néphrétique), on donne des médicaments pour limiter l'irritation (anti inflammatoires) et la douleur (antalgiques), en espérant que le calcul s'élimine tout seul (Gosset et Simler, 2007).

II.5.1.1. Médicament préventif et curatif

La meilleure prévention, quelle que soit la nature de la lithiase, est l'apport hydrique abondant. Cet apport se fait de telle sorte que la diurèse soit comprise entre 1600 à 2000 ml / 24 heures. Pour que les urines ne soient pas concentrées il doit être mieux réparti dans le nyctémère. Eviter les précipitations cristallines et favoriser l'expulsion spontanée et extraire les lithiases qui ne peuvent être expulsées (Sakly et Achour, 1994).

II.5.1.2. Médicaments selon la nature de calcul

II.5.1.2.1. Calcul calcique

En cas d'hypercalciurie il faut réduire la calciurie par un régime peu salé et par la prise d'un diurétique thiazidique, il est éventuellement associé à un diurétique épargneur. Il ne faut pas réduire l'apport alimentaire du calcium pour éviter un bilan calcique négatif et une déminéralisation osseuse. En cas d'hypercalciurie absorptive il existe deux catégories : hypercalciurie alimentaire il faut éliminer tout aliment riche en calcium tel que, le lait, fromage...etc. L'hypercalciurie par anomalie primitive de l'épithélium intestinal réduire l'apport alimentaire du calcium et l'absorption de boisson pauvre en calcium. Si ce régime seul ne suffit pas, prescrire des sels de phosphate tels que Phosphore forte à condition qu'il n'y pas d'infection. Prescrire également un diurétique thiazidique (Berland et Dussol, 1992).

II.5.1.2.2. Calcul urique

Les calculs uriques ont un apport hydrique abondant et régulièrement reparti et l'alcalinisation des urines est indispensable. Le but de ce traitement, est de maintenir le pH entre 6,5 et 7,0. La suppression des aliments riches en purines tels : ris de veau, sardines, cacao, foie de veau, chocolat, diminution des apports protidiques et la prescription d'un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique tel que l'Allopurinol ou Zylorico à la dose de 300 mg toutes les 12 heures (Chaabouni et al., 1992).

II.5.1.2.3. Calcul cystinique

Le but du traitement est d'amener la concentration urinaire de cystine libre et le pH urinaire à un niveau permettant la solubilité de la cystine excrétée dans les urines. Plusieurs mesures sont utilisées dans ce but. Les unes visent à diminuer la production de cystine et le débit de son excrétion urinaire (modération de l'apport en méthionine et réduction de l'apport sodé); les autres tendent à augmenter la solubilité de la cystine par la dilution et l'alcalinisation des urines; d'autres enfin agissent en diminuant la quantité de cystine libre présente dans les urines par complexation de la cystéine sous forme de disulfure mixte très soluble, quelques traitements utilisés (D. Penicillamine ou trovon et le N. Acétyl-penicillamine) (Jungers et al, 2001).

II.5.1.2.4. Calculs mixtes

Le traitement est difficile, la meilleure conduite est de découvrir la nature de la lithiase et d'instituer les mesures prophylactiques appropriées à ce type de calcul. De même s'il existe une infection, il faut la traiter. Dans tous les cas, la cure de diurèse est l'élément essentiel du traitement des lithiases mixtes. (Dembele, 2005).

II.5.2. Traitements chirurgicaux

- **Lithotripsie extracorporelle** : Le calcul est morcelé par un appareil qui émet des ondes de choc à travers la peau, puis éliminé par les voies naturelles (Avert, 1994 ; Doré, 2005).
- **Néphrolithotomie percutanée** : Cette intervention permet de traiter les gros calculs situés dans les cavités rénales, une chirurgie permet de retirer le calcul en effectuant une incision dans le dos, introduction dans le rein d'un appareil permettant de fragmenter et d'enlever le calcul. (Alken et al, 1981).
- **Urétoscopie** : Une sonde permet de retirer les calculs logés dans les uretères (le canal qui relie le rein à la vessie) ablation du calcul grâce à un endoscope en passant par les voies naturelles par le canal de l'urètre (Michel, 1990).

Compte tenu des effets secondaires multiples liés aux médicaments diurétiques et qui infligent de gros dégâts aux patients les chercheurs ont décidé de trouver une solution de rechange être libre ou moins nocif que la médecine synthétique pour cela ils ont réalisé plusieurs études sur les plantes avec une étude de leurs toxicités pour identifier de nouveaux remèdes.

III.1. Les plantes médicinales diurétiques

De nombreuses études ont prouvé des effets diurétiques de plantes utilisés en médecine traditionnelle (Jouad et al., 2001 ; Wright et al., 2007 et Sadki et al., 2010) . En effet Un certain nombre d'espèces et de genres ont des effets diurétiques tel que l'*Erica multiflora*, *Cynodon dactylon L*, *Retama raetam* (Maghrani et al., 2005), *Carum carvi* et *Tanacetum vulgare* (Lahlou et al., 2007).

Le tableau VI résume quelques plantes médicinales diurétiques on précisant la famille, l'espèce, le nom commun, la partie de la plante utilisée dans la médecine traditionnelle, ainsi que, d'autres propriétés biologiques de ces plantes rapportées dans la littérature.

III.1.1. Méthodes d'études de l'activité diurétique

De nombreuses méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité diurétique d'un certain nombre de plantes utilisées en ethnomédecine, comme agents diurétiques et confirmées par expérimentation animale.

III.1.1.1. Tests *in vivo*

Différentes concentrations des extraits de l'*Erica multiflora*, de *Cynodon dactylon*, de *Retama raetam* , *Carum carvi*, *Tanacetum vulgare* , *Spergularia purpurea*, *Withania aristata*, *Orthosiphon stamineus*, *Spilanthes acmella* et *Palicourea coriacea* ou le médicament de référence furosémide (0,015 g / kg et 10 mg/kg) ont été administrés par voie orale à des rats normaux et leur production d'urine a été mesurée à des intervalles de temps, après administration d'une dose unique allant de [0,25-1500 mg /kg]. En outre, l'effet toxicologique de ces extraits de plantes a été étudié simultanément (Jouad et al., 2001 ; Maghrani et al., 2005 ; Lahlou et al., 2007; Herrera et al., 2007 ; Sadki et al., 2010 et Freitas et al., 2011).

III.1.2. Dosages Biochimiques

Du sang a été recueilli dans des tubes capillaires contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique. Le plasma a été obtenu par centrifugation (600 g à 4 ° C), et conservés à -20° C jusqu'à l'analyse. Le Plasma et les taux urinaires de sodium et de potassium ont été quantifiés par spectrophotométrie de flamme. La Concentration de la créatinine dans le plasma et l'urine a été déterminée (Lahlou et al., 2007).

Tableau VI : Les plantes médicinales diurétiques

Familles	Espèce	Nom commun	Partie utilisée	Autres propriétés	Référence
Aliaceae	<i>Allium sativum</i>	Ail	Gousse	Vermifuge, inhibiteur microbien, Antibactérien, antibiotique, antimycosique Hypolipémiant, hypotenseur	Pantoja et al., 2000
Annonaceae	<i>Xylopi aethiopica</i>	Poivre de guinée (kill)	Fruit	Dépuratif	Somova et al., 2001
Apiaceae	<i>Carum carvi</i>	Cumin des prés	Plante entière	Aromatique	Lahlou et al., 2007
	<i>Coriandrum sativum</i>	Coriandre	Graines	Antioxydant	Jabeen et al., 2009
Astéraceae	<i>Arctium lappa</i>	Bardane	Feuilles	Détoxifiante, dépurative	Strauss, 2001
	<i>Tanacetum vulgare</i>	Barbotine	Plante entière	Antispasmodique, insectifuge, tonique,	Lahlou et al., 2007
	<i>Spilanthes acmella</i>	Oleria		Anti douleur	Ratnasooriya et al, 2004
Boraginaceae	<i>Borago officinalis L.</i>	Bourrache	Fleurs	Adoucissante	Bertrand, 2003
Cactaceae	<i>Opuntia ficus indica</i>	Molin	Fleurs et fruits	Dépuratif	Galati et al., 2002
caryophyllaceae	<i>Spergularia purpurea</i>	Spergulaire pourpre	Plante entière	Dépurative	Jouad et al., 2001
Ericaceae	<i>Erica multiflora</i>	Bruyère	Fleurs	Antimicrobien, antioxydant	Maghrani et al., 2005
Fabaceae	<i>retama reatam</i>	Rétame	Partie aérienne	Hypoglycémiant	
Gentianaceae	<i>Centaurium erythraea</i>	Petite centurée	Sommités fleuries	Dépuratif	Haloui et al., 2000
Lamiaceae	<i>Lavandula officinalis</i>	Lavande	Fleurs	Antispasmodique	Elhajili et al., 2001
	<i>Orthosiphon stamineus</i>	Thé de java	Feuilles	Hypo-uricémique	Du Dat et al., 1992
	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Plante entière	Antibactérien, antioxydant, antispasmodique,	Haloui et al., 2000
Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i>	Moringa	Plante entière	Cosmétique, nutritif	Nave et al., 1992
Plantaginacéae	<i>Plantago major</i>	Grand plantain	Graine	Cosmétique	Du Dat et al., 1992
Poaceae	<i>Cynodon dactylon</i>	Chiendent pied de poule	Rhizomes	Dépurative	Maghrani et al., 2005
	<i>Imperata cylindrica</i>	Herbe kunai	Racines	Fébrifuge	
	<i>Zea mays</i>	Maïs, Blé d'Inde	Graines	Anti-inflammatoire, antioxydant, antispasmodique	Du Dat et al., 1992
Polygonaceae	<i>Rumex abyssinicus Jacq</i>	Surelle	Plante entière	Anti inflammatoire	Engidawork et al., 2010
Polyporaceae	<i>Polyporus umbellatus</i>	Polypore en ombelle	Ombelle	Digestif	Zhao et al., 2009
Rubiabeae	<i>Palicourea coriacea</i>	Cham	Plante entière	Calmente	Freitas et al., 2011
Solanaceae	<i>Withania aristata</i>	Aiton	Racine	Energétique	Herrera et al., 2007
Tropaeolaceae	<i>Tropaeolum majus L</i>	Capucine	Feuilles	Antiseptique	Junior et al., 2009
Urticaceae	<i>Urtica dioica</i>	Ortie		Anti anémique	Tahri et al., 2000
Zingiberaceae	<i>Elettaria cardamomum</i>	Cardamome	Plante entière	Antihypertenseur	Gilani et al., 2008

III.1.1.3. Résultats des expériences de plantes médicinales diurétiques

Les résultats obtenus des études faites sur les plantes citées dans le tableau VII, tout en précisant la nature d'extrait, la dose appliquée, l'effet diurétique obtenu.

Tableau VII : Récapitulatif des expériences établies sur les plantes médicinales diurétiques.

Les plantes	Partie utilisée	Nature d'extrait	La dose appliquée	Effet diurétique	Résultats	Références
<i>Cynodon dactylon</i> (Chiendent pied de poule)	Rhizomes	Aqueux	0,25 g /kg (voie orale)	+	La production et l'excrétion urinaire des électrolytes Na ⁺ et K ⁺	Sadki et al., 2010
<i>Erica multiflora</i> (Bruyère à nombreuses fleur)	Fleurs		0,5g/kg (voie orale)			
<i>Retama raetam</i> (Rétame)	Rhizomes		5g /kg/h			
<i>Carum carvi</i> (Cumin des prés)	Fruits		100 mg/kg (voie orale)		Augmentation de la diurèse	Lahlou et al., 2007
<i>Tanacetum vulgare</i> (Barbotine)	Feuilles					
<i>Spergularia purpurea</i> (Spirgulaire pourpre)	Plante entière		100 mg/kg 200 mg/kg 400 mg/kg (voie orale)	+ ++ ++++		
<i>Withania aristata</i> (Aïton)			Méthanolique et aqueux	100 mg/kg (voie orale)	+	Herrera et al., 2007
<i>Palicourea coriacea</i> (Cham)	Fleurs	Ethanolique	20 mg/kg	+	La production et l'excrétion urinaire des électrolytes Na ⁺ et K ⁺	Freitas et al., 2011
40 mg/kg			++			
80 mg/kg			+++			
(voie orale)						

III.1.1.4. Interprétation et discussion

-Les résultats ont montré que le furosémide induit une diurèse et une excrétion des électrolytes importantes durant les premières heures.

-Les extraits de plantes ont augmenté de manière significative la production et l'excrétion urinaire des électrolytes à la dose de 0,50 g/kg/ heure pour *Erica multi flora*, 0,2500 g/kg /heure pour *Cynodon dactylon* et 5 g/kg/heure pour *Retama raetam*. Le pH urinaire est resté pratiquement inchangé au cours de l'étude pour les deux extraits de plantes. Les trois extraits aqueux administrés, en particulier, ont induit un effet diurétique significatif sur le débit urinaire de l'eau et des électrolytes, ce qui justifie leur large utilisation comme remède diurétique dans la médecine traditionnelle (Maghrani et al., 2005 et Sadki et al., 2010).

-Les deux extraits de *Carum carvi* et de *Tanacetum vulgare* ont augmenté les taux urinaires de Na⁺ et de K⁺, jusqu'au degré à peu près identique, alors que le furosémide augmentait les taux urinaires de Na⁺ seulement et diminuait K⁺ urinaire. Dans l'étude de la toxicité sub-chronique de huit jours, chacune des trois substances a induit une diurèse et une natriurèse significatives. Les extraits des plantes étudiées ne semblent pas avoir une toxicité rénale ou aucun autre effet secondaire au cours de la période d'étude. Les extraits aqueux de *Carum carvi* et de *Tanacetum vulgare* ont montré une forte action diurétique, ce qui confirme également leur utilisation ethnopharmacologique (Lahlou et al., 2007).

-L'administration par voie orale de l'extrait aqueux de *Spergularia purpurea* à différentes doses a produit une diurèse et une augmentation significative et dose dépendante de l'excrétion des électrolytes. La dose la plus élevée (400 mg/kg) de l'extrait a augmenté la production des urines durant quatre semaines. Elle a également produit l'augmentation significative dans l'excrétion urinaire de Na⁺, de K⁺ et de Cl⁻. L'extrait aqueux de cette plante entière a un effet diurétique significatif chez les rats (Jouad et al., 2001).

-Une augmentation notable de l'excrétion de l'eau, du sodium et de potassium a également été observée pour les extraits de *withania aristata*. Des fractions de méthanol et de l'extrait aqueux de cette plante (100 mg/kg) ont montré l'activité diurétique la plus intéressante, ce qui suggère que l'augmentation de la polarité du solvant d'extraction a mené à une augmentation de la concentration des composés polaires, responsables de l'effet diurétique. Ces données, ainsi que des résultats précédents sur les extraits aqueux et de méthanol réaffirment l'efficacité des extraits de *Withania aristata* contre des pathologies urinaires (Herrera et al., 2007).

- L'administration par voie orale de l'extrait éthanolique de *Palicourea coriacea* a augmenté de manière significative le volume urinaire dans 24 heures. De plus, il a augmenté d'une façon dose dépendante l'excrétion de chacun des deux électrolytes, Na⁺ et K⁺. Aucun signe de la toxicité n'a été observé chez les animaux durant les expériences (Freitas et al., 2011).

III.2. Les plantes médicinales anti-urolithiasiques

La lithiase rénale désigne la maladie caractérisée par la formation de calculs dans les reins, consistant en minéraux, à la suite d'un changement de pH pour précipiter, de sorte qu'il est insoluble. Ces agrégats peuvent être formés dans le rein ou le long des voies excrétrices urinaires. Il y a de nombreuses causes et conditions physio-pathologiques qui peuvent causer la formation de calculs rénaux, tels que l'obésité, une mauvaise alimentation, un manque d'exercice, la déshydratation, une mauvaise absorption du calcium, les maladies chroniques et héréditaires (Barletta, 2009). Pour faciliter le retrait du calcul, qui ont besoin d'augmenter la diurèse avec des plantes telles que l'*Helichrysum plicatum*, *Herniaria hirsuta*, *Opuntia ficus-indica*, *Zea mays* et *Ammi visnaga* L (Cakire, 2011), *Achyranthes obtusifolia* Lam., *Clerodendrum camitosum* L., *Desmodium styracifolium* Merr., *Eriobotrya japonica* Lindl., *Glechoma hederacea* L., *Hypericum japonicum* Thund., *Ludwigia octovalvis* Reven., *Pogonatherum crinitum* Kunth., *Serissa japonica* Thunb., *Solanum surattense* sensu act., *Zea mays* L., *Nasturtium indicum* (Sugimoto et al., 1992). *Paronychia argentea* (Bouanani et al., 2010).

III.2.1. Méthodes d'études de l'activité anti-urolithiasique

Les effets anti-urolithiasiques ont été attribués à différentes plantes médicinales et confirmé après plusieurs méthodes d'études sur des rats.

III.2.1.1. Tests *in vitro*

Les plantes anti-urolithiasiques telles que l'*Herniaria hirsuta*, *Opuntia ficus-indica*, *Zea mays* et *Ammi visnaga* L. sont utilisées depuis longtemps avec une excellente tolérance. Un extrait de chaque plante a été préparé par infusion pendant 30 minutes de 2 g de poudre dans 100 ml de sérum physiologique, préalablement porté à ébullition.

Chaque extrait a été filtré puis mis en présence de calculs de cystine pendant huit semaines sous agitation magnétique. Des solutions de citrate de sodium 3 mM et de NaCl 9 g/L ont été utilisées comme témoins. Les calculs ont été pesés tous les 15 jours après séchage à 40 °C durant 16 heures.

III.2.1.2. Tests *in vivo*

Les plantes médicinales, telles que *Paronychia argentea* et l' *Helichrysum plicatum* ont des propriétés anti-urolithiasiques. Ces expériences confirment les propriétés thérapeutiques anti-urolithiasiques attribuées à ses espèces et contribuent à la recherche du principe actif responsable de cette activité, à travers des expériences biologiques et chimiques. Pour cela, l'évaluation de l'activité anti-urolithiasique de l'extrait aqueux et de certaines fractions organiques de ces plantes a été réalisée sur des modèles de lithiase oxalocalcique et cet avertissement efficace à prévenir la lithiase oxalocalcique chez les rats rendus urolithiasiques par l'éthylène glycol 0,75% et 1%, en favorisant la formation de petites particules d'oxalate de calcium et de la cystine (Cakire, 2011).

Une étude sur sept bovins souffrant d'urolithiases avec hématurie a été réalisée. L'objectif est d'évaluer l'effet d'un mélange de plantes sur la dissolution des calculs urinaires. Un mélange de douze herbes médicinales a été donné à cinq animaux. Ce mélange, appelé P-3, comprend : *Achyranthes obtusifolia* Lam., *Clerodendrum camitosum* L., *Desmodium styracifolium* Merr., *Eriobotrya japonica* Lindl., *Glechoma hederacea* L., *Hypericum japonicum* Thund., *Ludwigia octovalvis* Reven., *Pogonatherum crinitum* Kunth., *Serissa japonica* Thunb., *Solanum surattense* sensu act., *Zea mays* L., *Nasturtium indicum*. Ces herbes sont séchées, mises en poudre et mixées. Des doses journalières de 40, 50 ou 100 g sont données par voie orale pendant 6 à 10 jours. Les deux autres bovins servent de témoins et ne reçoivent pas le mélange P-3 (Sugimoto et al., 1992).

III.2.1.3. Résultats d'études de l'activité anti-urolithiasique

Le tableau VIII présente un résumé de quelques expériences qui sont faites avec l'utilisation des plantes médicinales anti-urolithiasiques on montrant la nature d'extraits des plantes, la dose appliquée et leurs résultats obtenus.

III.2.1.4. Interprétation et discussion

-Après huit semaines, la dissolution était totale avec tous les extraits, mais plus rapide avec *Zea Mays* et *Ammi visnaga*, alors que le citrate et le NaCl réduisaient la masse des calculs. Les extraits testés solubilisait les calculs de cystine (Cakire et al., 2011).

-Les données présentées indiquent que l'administration de l'extrait butanolique des parties aériennes de *Paronychia argentea*, chez des rats réduit, et empêche la croissance des calculs

urinaires dans le cas de néphrolithiase d'oxalate de calcium expérimentale chez le rat (Bouanani et al., 2010).

-Le taux de calculs oxalocalcique a diminué et il y a eu une élimination par l'extrait de la plante *Helichrysum plicatum*, ces extraits sont très efficaces dans les traitements des lithiases urinaires (Cakire et al., 2011).

.- Les résultats montrent que les plantes constituant le mélange P-3 ayant une action diurétique, favorisent l'excrétion des calculs. Ceci conduit à la disparition de l'hématurie (Sugimoto et al., 1992).

Tableau VIII : Récapitulatif des expériences établies de plantes médicinales anti-urolithiasiques.

Plantes	Nature d'extraits	La dose	Résultats	Référence
<i>Opuntia ficus indica</i> (Figuier de Barbarie)	Aqueux	2 g/100 ml	Solubilisation de calculs cystiniques	Cakire et al., 2011
<i>Zea mays</i> (Maïs)	(test in vitro)			
<i>Ammi visnaga L</i> (khella, ou Noukha)				
<i>Herniaria hirsuta</i> (Hernière hirsute)				
<i>Paronychia argentea</i> (Thé)	Butanolique (test in vivo)	10 à 20 mg/kg	Réduit et empêche la croissance des calculs oxalocalciques	Bouanani et al., 2010
	Aqueux	250 à 500 mg/kg	Aucun effet	
<i>Helichrysum plicatum</i> (Immortelle plissée)	Aqueux	125,250 et 500 mg/kg	Élimination de calculs oxalocalciques	Cakire et al., 2011
<i>Mélange p-3</i>	Poudre	20,40 et 80 g (voie orale)	Élimination de calculs	Sugimoto et al., 1992

Les herbes sont les pharmaceutiques traditionnelles : le mot même « drogue » dérive de l'oldGerman et des mots néerlandais pour « l'herbe sèche ».

Les diurétiques figurent depuis 1950, parmi les tout premiers traitements de l'hypertension artérielle. Certains types de diurétiques sont employés en tant que substances à effet diurétique, d'autres sont utilisés en tant que remèdes contre certaines maladies pour leur capacité à accroître l'élimination urinaire en sodium et en eau.

L'interaction entre rein et médicaments peut être envisagée à plusieurs niveaux : l'élimination normale des drogues, l'influence de la fonction rénale sur leur élimination, l'expression de la néphrotoxicité des médicaments et leur épuration en cas de surdosage. Il importe donc de préciser les particularités de l'interface rein-médicaments.

A l'heure où circule l'idée que les plantes, en opposition aux médicaments de synthèse, guérissent nécessairement en douceur, il est important de rappeler que les plantes médicinales contiennent des substances actives puissantes potentiellement dangereuses si elles ne sont pas utilisées à bon escient et qu'une substance n'est pas moins dangereuse sous prétexte qu'elle vient de la nature.

Références bibliographiques

-A-

- **Alexandre, j. ; Balian, A. ; Bensoussan, L. ; Chaïb, A. ; Gridel, G. ; Kinugawa, K. ; Lamazou, F. ; Lim, S.I. ; Mink, V. ; Planquette, B.M. ; Rouprêt, M. ; Rousseau, M.A. ; Roze, A. ; Salama, S. ; Schiff, M. ; Simon, D. ; Skurnik, D. and Soria, A. (2009).** Le tout en une révision IFSI, édition Amazon: 328–329.
- **Alken, P. ; Hutschenreiter, G. ; Gunther, R. and Marberger, M. (1981).** Percutaneous stone manipulation. *Journal of Urology* 125(4):463-466.
- **Allain, P. (2008).** Élimination urinaire des éléments diurétiques. *Les médicaments 3^{èmes} édition*. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Diuretiquesa5.php>.
- **Alteroche, F. (2003).** Dossier spécial médicaments vétérinaires. Définition et devenir du médicament dans l'organisme. C'est quoi un médicament 2^{ème} édition : 10.
- **Ambrosi, P and Dussol, B. (2007).** Prescription et surveillance des diurétiques (176) *DCEM 4 – Module 11, (polycopie). Faculté de Médecine de Marseille : 2-3.*
- **Archer, D. P.; Freymond, D and P. Ravussin, P. (1995).** Utilisation du mannitol en neuroanesthésie et neuroréanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 14 (1) : 77–82.
- **Arsenault, J. (2000).** Les calculs urinaires : *une maladie à prévenir OVNI* : 2-3.
- **Auvert, J. (1994).** La litholithiase extra-corporelle par ondes de choc (LEOC).- Revue. Abregée des types d'appareils actuellement en usage *Ann. Urologie* 28 : 355-356.

-B-

- **Barbey, F.; Nseir, G.; Ferrier, C. ; Burnier, M. and Daudon, M. (2004).** Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Néphrologie* 25 (5): 169-172.
- **Barletta, L. (2009).** Les plantes utilisées dans le traitement des calculs rénaux : p1.
- **Beaufils, M. (2010).** Consensus Cardio n° 55 Congrès : 2.
- **Berland, Y (1999).** La lithiase urinaire oxalocalcique idiopathique: nouvelles approches physiopathologiques. *Néphrologie* 20: 363-369.

- **Bertrand, B. (2003).** La bourrache, Une étoile au jardin, edition *Terran* : 33.
- **Black, H.R. (1991).** Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am. J Heart.* 121: 707-715.
- **Bouanani, S .; Henchiri, C .; Migianu, G.E .; Aouf, N and Lecouvey, M (2010).** Pharmacological and toxicological effects of *Paronychia argentea* in experimental calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 129 (1) 4 : 38-45.
- **Brater, D.C. (1998).** Diuretic therapy. *N Engl. J Medical* : 387-395.

-C-

- **Cakire, A .; Bayira, Y .; Halicib,Z .; Kelesc, M. S .; Colakd, S .; kayad, Y and akcayc , F. (2011).** *Helichrysum plicatum* DC. Subsp. Plicatum extract as a preventive agent in the model of urolithiasis induced experimental. *Journal of Ethnopharmacology* 138, (2) :408-414.
- **Carvalho, M .; Lulich, J.P and Osborne, C.A. (2003).** Role of urinary inhibitors of crystallization in uric acid nephrolithiasis: Dalmatian dog model. *Urology* 62: 566-570.
- **Casal, M.L .; Giger, U .; Bovee, K.C. (1995).** Inheritance of cystinuria and renal defect in New foundlands. *J Am Vet Med Assoc* 207: 1585-1589.
- **Casenave, P.C.H. (2005).** Interêt de l'administration orale de potassium pour les traitements de l'hypokaliémie chez les bovins. Thèse de doctorat en Sciences vétérinaire, université Paul-Sabatier de Toulouse : 12-13.
- **Chaaboni, N .; Smaoui, S .; Dahmoul, H .; Jemni, M .; Mhiri, M. N and El ouakdi, M. (1992).** Place de l'alcalinisation *in situ* dans le traitement de la lithiase urique obstructive. *Ann Urol* : 336-399.
- **Chevallier, L. (2009).** Lithiases rénales. *Nutrition principes et conseils* 3^{ème} édition: 184–188.
- **Clarkson, M. D.; Michael, R.; Ciara, N.; Magee, N.; and Brenner, B.M. (2011):** Classes individuelles des diurétiques Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Pocket Companion to Brenner and Rector's. *The Kidney* 8^{ème} Edition: 546–564.
- **Cohen-Sonal, M. and Funck-Brentano, T. (2011).** Remodelage osseux et traitements diurétiques. *Revue du Rhumatisme Monographies* 78 (2) : 124–128.
- **Cohen, Y and Jacquot, C. (2008).** Les diurétiques. *Pharmacologie* 6^{ème} edition : 268–281.

-D-

- **Daudon, M. ; Cohen-solal, F. and Jungers, P. (2000).** Mécanismes de la lithogénèse et de la cristallurie. *Biologie & Santé* 1(1) : 63.
- **Daudon, M. ; Traxer, O. ; Lechevallier, E and Saussine, C. (2008).** La lithogénèse. *Prog Urol* 18 : 815-827.
- **Daudon, M. (2005).** Epidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Annales d'urologie* 39 : 209-231.
- **Dellale, M. (2010).** Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. *IORT Pharmacologie* : 3 -4.
- **Dembele, Z. (2005).** Epidémiologie et traitement des lithiases urinaires dans le service d'urologie de l'hôpital des point-G. Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine. Faculte de medecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako: 40-42.
- **Donald, L. and Warkentin, M.D. (2011).** Diurétiques. *Health Link* 811: 1-2.
- **Doré, B. (2005)** .Techniques et indications de la lithotritie extracorporelle (LEC). *urologie* : 41-90.
- **Du Dat, D. ; Ham, N.N. ; Khac, D.H. ; Lam, N.T. ; Son, P.T. ; Dau,N.V. ; Grabe, M. ; Johansson,R. ; Lindgren, G and Stjernström, N.E. (1992).** Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology* 36 (3) : 225–231.
- **Duveyst, L. (2001).** Données récentes sur les mécanismes d'action et l'utilisation des diurétiques. *Louvain medical* : 228-238.

-E-

- **El hajiliL, M and Baddouri, M. K. (2000).** Etude comparative du pouvoir diurétique de quelques plantes médicinales du Maroc. *Biologie & Santé* 1(1) : 38-43.
- **El kouri and potel. (2008).** Hyperkaliémie :1-2.
www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/ressources/1044.pdf
- **Elardi, D. (2010).** Hypertension artérielle. *Journal of Clinical Investigation* : 1-2.
- **Ellison, D.H. (1998).** Edema and the clinical use of diuretics. *Primer on Kidney Disease*. Academic Press, edition GREENBERG A: 114- 123.

- **Engidawork, E ., Teshale, M and Kelbesa, U. (2010).** Evaluation of the diuretic and analgesic activities of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* Jacq in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 127 (2, 3) : 433–439.

-F-

- **Fauvel, J. M. (2009).** Diurétiques en cardiologie : 3 -4.
www.medecine.ups-tlse.fr/.../DIURETIQUESCARDIO%20Poly10.pdf
- **Freitas, P.C.M ., Pucci, L.L ., Vieira, M.S ., Lino, R.P.R ., Oliveira, C.M.A ., Cunha, Paula, J.R and Valadares, M. C. (2011).** Diuretic activity and acute oral toxicity of *Palicourea coriacea* (Cham.) K Schum. *Journal of Ethnopharmacology* 134, (2) : 501–503.

-G-

- **Galati, E. M ., Tripodo, M.M ., Trovato, A and Micelle, N. (2002).** Monforte Biological effect of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. (Cactaceae) waste matter: Note I: diuretic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 79 (1): 17–21.
- **Gennari, F.J. (2002).** Disorders of potassium homeostasis : Hypokalemia and Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. *J Medical*: 49–50.
- **Gilani, A. H ., Jabeen, Q ., Khan, A.U and Shah, A.J. (2008).** Pression Gut modulatory, blood pressure lowering, diuretic and sedative activities of cardamom. *Journal of Ethnopharmacology* 115 (3) : 463–472.
- **Gosset and Simler, P. (2007).** Traitement de calculs rénaux par néphrolithotomie percutanée. Dépôt légal 3e trimestre : 1-32.
- **Gougoux, A. (2001).** Approche pratique des patients avec désordres électrolytiques et acido-basiques. *Le clinicien* : 131.

-H-

- **Hallouët, P and Borry, A. (2009).** Bilan des entrées et des sorties, la diurèse. Mémo-guide de biologie et de physiologie humaine : 186–191.
- **Haloui, M., Louedec, L ., Michel, J.B and Lyoussi, B. (2000).** Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *Journal of Ethnopharmacology* 71 (3) : 465–472.
- **Herrera, M.h ., Abdala, S ., Benjumea, D and Gutiérrez, J. (2007).** Diuretic activity of some *Withania aristata* Ait. Fractions. *Journal of Ethnopharmacology* 117 (3) : 496–499.

-J-

- **Jabeen, Q ., Bashir, S., Lyoussi, B and Gilani, A.H. (2009).** Coriander fruit exhibits gut modulatory, blood pressure lowering and diuretic activities. *Journal of Ethnopharmacology* 122 (1) : 123–130.
- **Jacob, C ., Jentzer, M.D ., Tracy, A ., DeWald, R.D ., Pharm, D. B.C.P.S ., Adrian, F and Hernandez, M.D. (2010).** Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 56 (19) : 1527–1534.
- **Jouad, A ., Lacaille-Dubois, M.A and Eddouks, M. (2001).** Chronic diuretic effect of the water extract of *Spergularia purpurea* in normal rats. *Journal of Ethnopharmacology* 75 (2–3) : 219–223.
- **Jungers, P. (2001).** Lithiase rénale. *Progrès en Urologie* 11 : 122-126.
- **Jungers, J., Daudon, S.Z., Conort, S.Z. (1999).** Lithiase rénale: diagnostic et traitement. *Edition Flammarion* : 240.
- **Jungers, P and Daudon, M. (1989).** Mécanismes de la lithogénèse. Le Duc A., Lithiase Urinaire. *Flammarion Médecine-Sciences* : 114-157.
- **Jungers, P., Daudon, M and Conort, P. (1999).** Lithiase rénale. Diagnostic et traitement, Chap.2: Mécanisme de la lithogénèse. *Flammarion Médecine-Sciences* : 17-34.
- **Junior, A.G ., Boffo, M.A ., Lourenço, E.L.B ., Stefanello, M.E.A ., Kassuya, C.A.L and Marques, A.C.A. (2009).** Natriuretic and diuretic effects of *Tropaeolum majus* (Tropaeolaceae) in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 122 (3, 21) : 517–522.

-K-

- **Kahn, J.E. (2009).** Du symptôme à la prescription en médecine générale : 753–756.
- **Kruger, J.M and Osborne, C.A. (1986)** .Etiopathogenesis of uric acid and ammonium urate acroliths in non-Dalmatian dogs. *Vet Clin North Am* 1 (16): 87-126.

-L-

- **Lahlou, S ., Tahraoui, A ., Israili, Z and Lyoussi, B. (2007).** Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. *Journal of Ethnopharmacology* 110 (3) : 458–463.
- **Laviolle, B. (2012).** Les antagonistes de l'aldostérone Service de Pharmacologie Clinique Centre d'Investigation Clinique –Inserm : 1.

- **Lechat, P. (2006).** Les diurétiques. Pharmacologie, Faculté de médecine pierre et marie curie : 3-4.
- **Leviel, F. (2010).** *Journal of Clinical Investigation*.
www.univ-paris5.fr/content/download/.../CP+thiazidiques_Univ.pdf

-M-

- **Maghrani, M ., Zeggwagh, N.-A ., Haloui, M. and Eddouks, M. (2005).** Acute diuretic effect of aqueous extract of *Retama raetam* in normal rats. *Journal of Ethnopharmacology* 99 (1) : 31–35.
- **Maloteaux, J.M. (2009).** Des médicaments. *Répertoire commenté des médicaments 22^{ème} édition* : 73-77.
- **Messerli, F.H. (1999).** Diuretic therapy and renal cell carcinoma--another controversy *Eur. Heart Journal* 20: 1441-1442.
- **Michel, B. (1990).** La lithiase urinaire. *Endo-urologie* : 158.
- **Moulin, B. (2010).** Mode d'action des diurétiques. *Néphrologie 4^{ème} édition* elipses: p1.

-N-

- **Nave, F ., Cáceres, A ., Saravia, A ., Rizzo, S ., Zabala, L and De Leon, L. (1992).** Pharmacology properties of *Moringa oleifera*. Screening for antispasmodic, antiinflammatory and diuretic activity. *Journal of Ethnopharmacology* 36 (3) : 233–237.

-O-

- **Okusa, M.D and Ellison, D.H. (2008).** Physiology and Pathophysiology of Diuretic Action. Seldin and Giebisch's The Kidney (Fourth Edition). *Physiology and Pathophysiology* : 1051–1094.
- **Olden, V. R.W., Van Meyel, J.J and Gerlag, P.G. (1995).** Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemide described by diuretic efficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 47: 483-488.
- **Orth, S.R and Ritze, E. (1998).** The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 338: 1202-1211.
- **Osborne, C.A., Lulich, J.P and Bartges, J.W. (1995).** Canine and feline urolithiasis: Relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. In Osborne CA, Finco DR (eds). *Canine and feline nephrology and urology*: 798- 888.

-P-

- **Palmer, B.F. (1997).** Diuretic Agents. *Clinical Physiology and Pharmacology* : 171–185.
- **Pantoja, C.V ., Martín, N.T ., Norris, B.C and Contreras, C.M. (2000).** Purification and bioassays of a diuretic and natriuretic fraction from garlic (*Allium sativum*). *Journal of Ethnopharmacology* 70 (1) : 35–40.
- **Plaisance, M.M.D and Langlois, N.M.D. (2006).** Les anomalies métaboliques reliées à l'insuffisance rénale. *Le clinicien* : 81-82.
- **Presne, C., Monge, M., Mansour, J., Oprisiu , R., Choukroun, G., Achard, J.M and Fournier, A. (2007):** Thérapeutique diurétique, Néphrologie & Thérapeutique 3 : 392–426.
- **Presne, C., Monge, M., Mansour, J., Opriasiu, R ., Choukroun, G ., Achard, J.M and Fournier, A. (2004),** Diuretic-based therapy. *EMC Néphrology* 1(3) 73–111.
- **Prud'homme, L. (2002).** Les diurétiques sont des outils thérapeutiques importants. *Le Médecin du Québec* 37 (6).

-R-

- **Ratnasooriya, W.D ., Pieris, K.P.P., Samaratunga, U and Jayakody, J.R.A.C. (2004).** Diuretic activity of *Spilanthes acmella* flowers in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 91 (2–3): 317–320.
- **Roy, C. (1992).** Radiologie de la lithiase urinaire radiologie et imagerie médicale. *génito-urinaire - Gynéco-obstétricale – Mammaire :1.*
- **Runyon, B.A. (1994).** Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 330 : 337-342.

-S-

- **Sadki, C ., Hacht, B ., Amrani, S and Atmani, F. (2010).** Acute diuretic activity of aqueous *Erica multiflora* flowers and *Cynodon dactylon* rhizomes extracts in rats *Journal of Ethnopharmacology* 128 (2) 3: 52–356.
- **Sakly, R and Achour, A (1994) .**Approche diététique de la lithiase rénale. *Annals Urology* : 237 –41.
- **Schneider, E.G. and Mclane, L.A. (2000)** Evidence for a peritubular-to-luminal flux phosphate in the dog kidney. *Am. J. Physiol.* **232**: F159-166.
- **Semama, D.S. (2006).** Les diurétiques et les prématurés. *Archives de Pédiatrie* 13 (4) : 379–387.

- **Seronde, M.F. (2001).** Les diurétiques : 6-7.
<http://www.besancon-cardio.org/cours/63-diuretic.php>.
- **Shimoni, Y. (1991).** Loop diuretics block calcium currents in cardiac cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 23 (11) 1209–1213.
- **Sica, D.A. (2007).** Diuretics. *Side Effects of Drugs Annual* 29 : 219–224.
- **Simon, A. (1986).** Hypertension artérielle essentielle: stratégie d'emploi des médicaments antihypertenseurs. *La Revue de Médecine Interne* 7 (4) : 433–440.
- **Somova, L. I., Shode, F.O and Moodley, K. (2001).** Cardiovascular and diuretic activity of kaurene derivatives of *Xylopiya aethiopica* and *Alepidea amatymbica*. *Journal of Ethnopharmacology* 77 (2–3) : 165–174.
- **Strauss, S.D. (2001).** The Big Idea: How Business Innovators Get Great Ideas to Market [archive]. *Kaplan Business* : 15-18.
- **Sugimotok, Sakurain. N, Shirasawah, Fujise. Y, Shibata. K. and Shimoda. K. (1992).** Bovine cases of urolithiasis treated with traditionnal herbal medicine, *J. Vet. Med. Sci*, 54 (3), 579-582.
- **Suparan, C.T. (2010).** Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (12) : 3467–3474.

-T-

- **Tahri, A., Yamani, S., Legssyer, A., Aziz, M., Mekhfi, H., Bnouham, M and Ziyat, A. (2000).** Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacology* 73 (1–2) : 95–100.
- **Touitou, I. (2007).** Antihypertenseurs. *Pharmacologie* 11^{ème} édition: 236–240.

-W-

- **Wilcox, C.S. (1999).** Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin. Nephrol* 19: 557-568.
- **Wright, C. I., Van-Buren, L., Kroner, C.I. and Koning, M.M.G. (2007).** Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *Journal of Ethnopharmacology* 114 (1) : 1–31.

-Z-

- **Zhao, Y. Y. ; Xie, R. M. ; Chao, X. ; Zhang, Y. ; Lin, R.C. ; and Sun, W.J. (2009).** Bioactivity-directed isolation, identification of diuretic compound from *Polyporus umbellatus*. *Journal of Ethnopharmacology* 126 (1) :184–187

Résumé :

Le terme diurèse est utilisé en médecine pour rassembler les aspects qualitatifs et quantitatifs de la production d'urine et l'urolithiase est définie comme le résultat d'une précipitation anormale à l'intérieur du tractus urinaire, Cette précipitation se fait le plus souvent à partir des constituants normaux de l'urine.

Un diurétique est une substance qui entraîne une augmentation de l'élimination urinaire de sodium et par conséquent une augmentation de l'élimination de l'eau. Ce résultat devrait apparaître au plus tard dans les 24 heures qui suivent la première prise du médicament. Un diurétique peut également être utilisé dans le traitement de certaines maladies, comme les œdèmes, l'hypokaliémie et l'hypertension artérielle.

Les médicaments à base de plantes, élément essentiel des soins de santé partout dans le monde depuis les premiers jours de l'espèce humaine, sont encore largement utilisés et ont une importance considérable dans le commerce international. La reconnaissance de leur valeur clinique, pharmaceutique et économique continue de croître.

Mots clés: Diurèse, urolithiase, les œdèmes, hypokaliémie, hypertension artérielle.

Abstract:

The term diuresis is used medicinally to gather qualitative and quantitative aspects of the urine production and urolithiasis is defined as the result of an abnormal precipitation within the urinary tract. This precipitation is most often from the normal constituents of the urine.

A diuretic is a substance that causes an increase in urinary excretion of sodium and consequently an increase in the removal of water. They accentuate the intensity of the urinary secretion and diuresis. They are prescribed in order to induce sodium depletion in the patient. This result should appear later than 24 hours after the first dose. A diuretic can also be used in the treatment of certain diseases, such as edema, hypokalemia and hypertension.

Herbal medicinal plants, essential health care throughout the world since the early days of the human species, are still widely used and have considerable importance in international trade. Recognition of the value of clinical, pharmaceutical and continued economic growth.

Key words: Diuresis, lithiasis, edema, hypokalemia, hypertension.