

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de la Biologie Physico-Chimique

MEMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme

Master

en Biochimie Appliquée

EVALUATION DE L'ACTIVITÉ DIURÉTIQUE DE L'EXTRAIT DES ÉCORCES DE *FRAXINUS* *ANGUSTIFOLIA*

Réaliser par :

M^{elle} Ait Ouaret Hanane

M^{elle} Chabi Fatiha

Devant le jury :

Président : M^r. Atmani. Dj. (Professeur)

Examinatrice : M^{me} Debbache. N. (MAA)

Examinatrice : M^{elle} Sebaihi .S. (MAB)

Promotrice : M^{elle} Ayouni. K. (MAA)

Co-promotrice : M^{me} Rahmani. M. (MAA)

Année Universitaire 2011-2012

Remerciements

Au terme de ce travail nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience pour le réaliser.

*Nous adressons nos remerciements les plus sincères d'abord à notre promotrice ;
M^{elle} Ayouni.K pour nous avoir ouvert les portes de la recherche avec
l'encadrement de qualité qu'elle nous a assuré lors de la réalisation de ce travail.*

*Nous remercions s'adresse aussi à notre chère co-promotrice Mme
Rahmani.M pour sa disponibilité, ses conseils, sa patience et surtout son sérieux
dans le travail. Nous saisissons aussi l'occasion, pour lui exprimer notre
gratitude en tant que notre enseignante durant notre cursus universitaire.*

*Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux
membres du jury : Dr M Atmani .Dj qui nous fait honneur par sa présence en
qualité de président de jury*

*Nos remerciements s'adressent également à Mme Debbache.N qui nous fait
honneur par sa présence et qui a accepté d'examiner ce travail.*

*M^{elle} Sbaihi.S qui a accepté d'examiner ce travail et nous lui sommes très
reconnaissantes pour ses conseils, son aide durant la pratique*

*Comme nous sommes très reconnaissantes à tous les membres de l'équipe de
laboratoire de biochimie appliquée, leur qualités humaine et scientifique nous ont
été indispensables pour mener à bien ce travail
Sans leurs aides ce travail ne serait pas ce qu'il est.*

*Enfin, mes remerciements s'adressent à tous les enseignants et à toutes les
personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à dédier ce travail, à remercier et à exprimer ma profonde gratitude à mes chers parents qui n'ont jamais cessé de me soutenir et sans qui, je ne serai pas arrivée à mes fins.

Une dédicace particulière à mon cher fiancé, que je remercie pour son soutien et son amour.

Mes dédicaces et remerciements sont également adressés :

A ma très chère « grande » sœur Touta ;

A mes sœurs : Sabiha et Dahbia

A mes frères : farid et yassine

A ma belle famille

A mes ami(e) : hanene, souad, kahina, nabila, linda et tina.

Plus particulièrement a ma meilleure amie lina.

Que ce travail soit une part de ma reconnaissance envers eux,

Fatiha.

J'adresse, surtout, ma plus profonde gratitude et tout mon amour à ma mère et mon père, qui ont su me faire confiance et me soutenir en toutes circonstances au cours de toutes mes années d'études, c'est avec émotion que je leurs exprime toute mon affection, mon admiration et mon profond respect.

*Mes dédicaces sont adressées à mes trois chers frères :
Sofiane,, Karim, bader
Ainsi qu'à ma belle sœur warda et mon adorable neveu : Samy.*

Mes dédicaces sont adressées de tout mon cœur à mon cher mari, ainsi qu'à ma belle famille.

*Mes dédicaces ne seront pas complètes sans citer mes copines: Souad,
Tina, Sabrina, Fadila, Kahina, Nawel, Kahina, Fadila, Lina...
A tous ceux qui me sont chers.*

hanane

Liste d'abréviation

ADH : anti diurétique hormone.

H⁺ : ion d'hydrogène.

NH⁴⁺ : ion ammonium.

Cl⁻ : ion du chlore.

Na⁺ : sodium.

K⁺ : potassium.

HPO₄²⁻ : monohydrogène phosphate.

SO₄ : Sulfate

Ca²⁺ : ion du calcium.

Mg²⁺ : magnésium.

BALH: branche ascendante large de henlé.

HCTZ : hydrochlorothiazide.

TCD : tube contourné distal

EP :eau physiologique

Liste des figures.

Figure 1 : Structure du rein	2
Figure 2 : Représentation schématique de la réabsorption du par les cellules tubulaires proximales bicarbonates	5
Figure 3 : Représentation schématique de la sécrétion de protons par les cellules intercalaires du canal collecteur.....	6
Figure 4 : Site d'action des différentes classes des diurétiques.	11
Figure 5 : photographie de l'écorce de <i>Fraxinus angustifolia</i>	16
Figure 6 : Structure de base des coumarines.....	17
Figure 7 : Structure des flavonoïdes.....	18
Figure 8 : Structure de secoiridoïde.	19
Figure 9 : structure de base des lignanes.....	21
Figure 10 : Structure du furosémide.....	24
Figure 11 : Structure du mannitol.	25
Figure 12 : Photographie du matériel végétal	26
Figure 13 : photographie du rat albinos	27
Figure 14 : Photographie du gavage du rat et de la cage métabolique.....	28
Figure 15 : : principe et photographie de la SAA	29
Figure 16 : Volume d'urines commutatif après traitement avec l'extrait éthanolique de <i>F.angustifolia</i> et des deux molécules de références (furosémide et mannitol).....	31
Figure 17. a : Concentration en cation potassium (mmol/l), dans les urines des différents lots traités.....	34
Figure 17. b : Concentration en cations sodium (mmol/l), dans les urines des différents lots traités.	34

Liste des tableaux

Tableau I: Comparaison entre la composition du plasma et celle de l'urine.....	8
Tableau II : Plantes à effet diurétique.....	15
Tableau II : Les principales coumarines de <i>F.angustifolia</i>	18
Tableau III: Les flavonoïdes de <i>Fraxinus angustifolia</i>	19
Tableau IV: Les secoiridoïdes de <i>Fraxinus angustifolia</i>	20
Tableau V: Les lignanes de <i>Fraxinus angustifolia</i>	21
Tableau VI: du pH et de la conductivité des urines cumulatives de 8 et 24 heures, des différents lots traités.	32

Partie théorique

I-Synthèse bibliographique

Introduction

I.1. Rappel physiologique du rein	1
I.1.1. Structure du rein.....	1
I.1.2. Fonction métabolique du rein	1
I.2. L'urine	2
I.2.1. Mécanisme de formation d'urine	2
I.2.2. Les caractéristiques de l'urine	5
I.2.2.1. Les caractéristiques physiques	5
I.2.2.2. Les caractéristiques chimiques.....	6
I.3. Principe de la thérapeutique diurétique	7
I.3.1. La diurèse	7
I.3.2. Les diurétiques	8
I.3.3. Les grandes classes des diurétiques de synthèse	8
I.3.3.1. Diurétiques de l'anse.....	8
I.3.3.2. Diurétiques thiazidiques et apparentés	9
I.3.3.3. Diurétiques hyperkaliémants	9
I.3.3.4. Diurétiques du tube proximal ou Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	10
I.4. Les indications du traitement diurétique	12
I.4.1. Insuffisance cardiaque	11
I.4.2. Hypertension artérielle	11
I.4.3. Insuffisance rénale	11
I.4.4. Résorption des œdèmes	11
I.5. Complications hydroélectrolytiques propres à chaque classe de diurétiques	12
I.5.1. Hypokaliémie	12
I.5.2. Hyperkaliémie	12
I.5.3. Alcalose métabolique	12
I.5.4. Acidose métabolique hyperchlorémique	12
I.5.5. Hypercalcémie	13
I.5.6. Hypercalciurie.....	13
I.6. <i>Fraxinus angustifolia</i>	13
I.6.1. Description de la plante	13

I.6.2.Classification.....	14
I.6.3.Condition de croissance et de vie.....	15
I.6.4. Composition.....	15
I.6.4.1. Les coumarines	15
I.6.4.2. Les flavonoïdes	16
I.6.4.3. Secoiridoides.....	17
I.6.4.4. Lignanes.....	19
I.6.5.Utilisation.....	20
I.6.6. Activité biologique des espèces de <i>Fraxinus</i>	20
I.6.6.1.Activité anti-inflammatoire.....	20
I. 6.6.2.Activité antimicrobienne.....	21
I. 6.6.3.Activité antioxydant.....	21
I. 6.6.4.Activité antivirale.....	21
I. 6.6.5.Activité diurétique	21

Partie pratique

II-Matériels et méthodes

II.1.Matériels	22
II.1.1.Produits chimiques et réactifs.....	22
II.1.2. Matériel biologique.....	24
II.1.2.1. Matériel végétal	24
II.1.2.2. Animaux de laboratoire	24
II.2. Méthode	25
II.2.1séchage, broyage et tamisage	25
II.2.2. Préparation des extraits.....	25
II.2.3. Evaluation de l'activité diurétique de l'extrait des écorces de <i>F.angustifolia</i>	25
II.2.4.Dosage des électrolytes sodium potassium	26
II.2.5. Test de toxicité aigue	27

III-Résultats et discussions

III.1. Extraction	28
III.2. Volume cumulatif des urines.....	28

III.3. Mesure du pH et conductivité	29
III.4. Dosage des électrolytes dans les urines cumulatives de 8 et 24 heures, des différents lots traités	31
III.5. Toxicité	34

Les plantes médicinales sont à la fois un produit destiné à la consommation et une matière première pour l'obtention de substances actives. Elles représentent une source de revenus non négligeables, pour de nombreuses populations (**Bouزيد et al., 2010**). Les plantes jouent un rôle très important dans les traditions médicales de nombreuses populations, mais les règles d'utilisation manquent parfois de rigueur et ne tiennent pas compte de nouvelles exigences de la thérapeutique moderne (**Belkhdar., 2006**).

Les études pharmacologiques et l'usage chimique ont montré que les diurétiques de synthèse présentant de nombreux effets secondaires (acidose plasmatique, déséquilibres ioniques...etc.) et ne peuvent être administrés dans certains cas physiologiques.

L'investigation des plantes représente un potentiel intéressant pour la découverte de nouvelles substances à caractère diurétique, si l'on considère que chacune de ces plantes peut contenir des centaines, voire des milliers de métabolites secondaires. Ces derniers sont constitués, en grande partie, des composés phénoliques tels que, les flavonoïdes, les lignanes et les coumarines.

La reconnaissance des composés phénoliques comme des diurétiques naturels est maintenant bien acquise et est pour une part, à l'origine du regain d'intérêt que l'on porte à ces composés dans le domaine de la nutrition et de la pharmacologie.

Par ailleurs, l'approfondissement des connaissances de plantes est aussi capitale, afin d'optimiser et se spécifier leurs utilisations. Notre choix s'est focalisé sur la plante *Fraxinus angustifolia*, vue sa richesse en composés phénoliques, suggérés être des composés qui exhibent divers activités biologiques, dont l'activité diurétique.

Dans le présent travail, on a tenté d'évaluer l'activité diurétique de l'extrait éthanolique des écorces de *Fraxinus angustifolia*.

I.1. Rappel physiologique du rein

I.1.1. Structure du rein

Le rein des mammifères est composé de deux zones distinctes corticale et médullaire (**Devuyst., 2003**). La zone superficielle ou corticale est entourée par une capsule externe. Alors que La zone profonde ou médullaire fait saillie par plusieurs papilles dans le bassinnet 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 (figure 1) (**Marieb., 1999**).

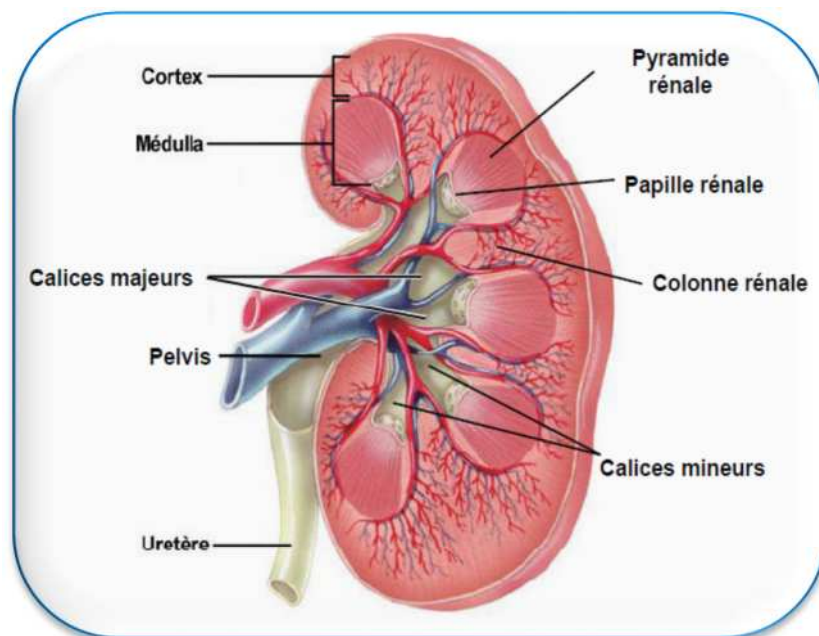


Figure 1 : Structure du rein (Pocock et Richards., 2004)

I.1.2.Fonction métabolique du rein

Les reins, qui équilibrent les liquides du milieu interne, ont une fonction essentielle au maintien de l'homéostasie (**Marieb., 1999**). Mais, en plus d'excréter les déchets de l'organisme, ils règlent aussi le volume et la composition chimique du sang, en conservant l'équilibre entre l'eau et les électrolytes d'une part, et entre les acides et les bases d'autre part (**Pocock et Richards., 2004**).

D'autres fonctions essentielles sont assurées par le rein, à savoir : (**Cochat et Dubourg., 2004**)

- L'excrétion et l'épuration de l'organisme en particulier du métabolite azoté.
- La régulation de la composition du milieu intérieur par un contrôle de la pression osmotique, et la composition électrolytique des divers compartiments hydriques de l'organisme et la régénération des bicarbonates.
- La fonction endocrine de l'élaboration de la rénine, de l'érythropoïétine et la synthèse métabolique du 1-25 hydroxycholecalciférol (vitamine D)
- L'élimination des médicaments.

I.2. L'urine

L'urine est composée principalement des déchets métaboliques. Les reins traitent quotidiennement environ 180 l de liquide dérivé du sang. Ils n'excrètent qu'environ 1% de cette quantité sous forme d'urine, soit 1.5l renvoyant le reste dans la circulation (**Guillé., 2010**).

I.2.1. Mécanisme de formation d'urine

L'élaboration de l'urine est l'ajustement simultané de la composition du sang. Ce phénomène se déroule essentiellement en trois processus: la **filtration glomérulaire**, la **réabsorption** et la **sécrétion tubulaire**, (**Marieb., 1999**).

➤ **La filtration glomérulaire**

Cette étape donne l'urine primitive ou ultra filtrat glomérulaire, résultant de l'ultrafiltration du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires, qui est libéré dans la capsule de Bowman. La filtration glomérulaire est un processus purement passif qui obéit à des lois physiques et dépend de trois éléments : la pression de filtration, les phénomènes de diffusion liés à la taille, la forme, la charge électrique (**Stucker., et al 2005**).

➤ Les échanges hydro-électrolytiques le long du tubule

Le sodium est un 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, L'eau est réabsorbée secondairement dans le tube proximal de manière passive, son absorption croit sous l'action de l'A D H, hormone antidiurétique qui rend perméable à l'eau les cellules des tubes distales et des canaux collecteurs. Le potassium, est totalement filtré par le glomérule. son excrétion distale est contrôlée par l'aldostérone et peut entrer en compétition avec celle de l'ion H^+ . (**Laville et Martin., 2007**).

Le rein agit par trois mécanismes :

- 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.
- La régénération des bicarbonates par l'excrétion d'acidité titrable est essentiellement sous forme de phosphate monosodique dans la partie distale du néphron.
- La régénération des bicarbonates par excrétion d'ammoniac sous forme d'ion ammonium NH_4^+ . Cet échange s'effectue dans la totalité du néphron. (**Nguyen et Bourouina., 2010**).

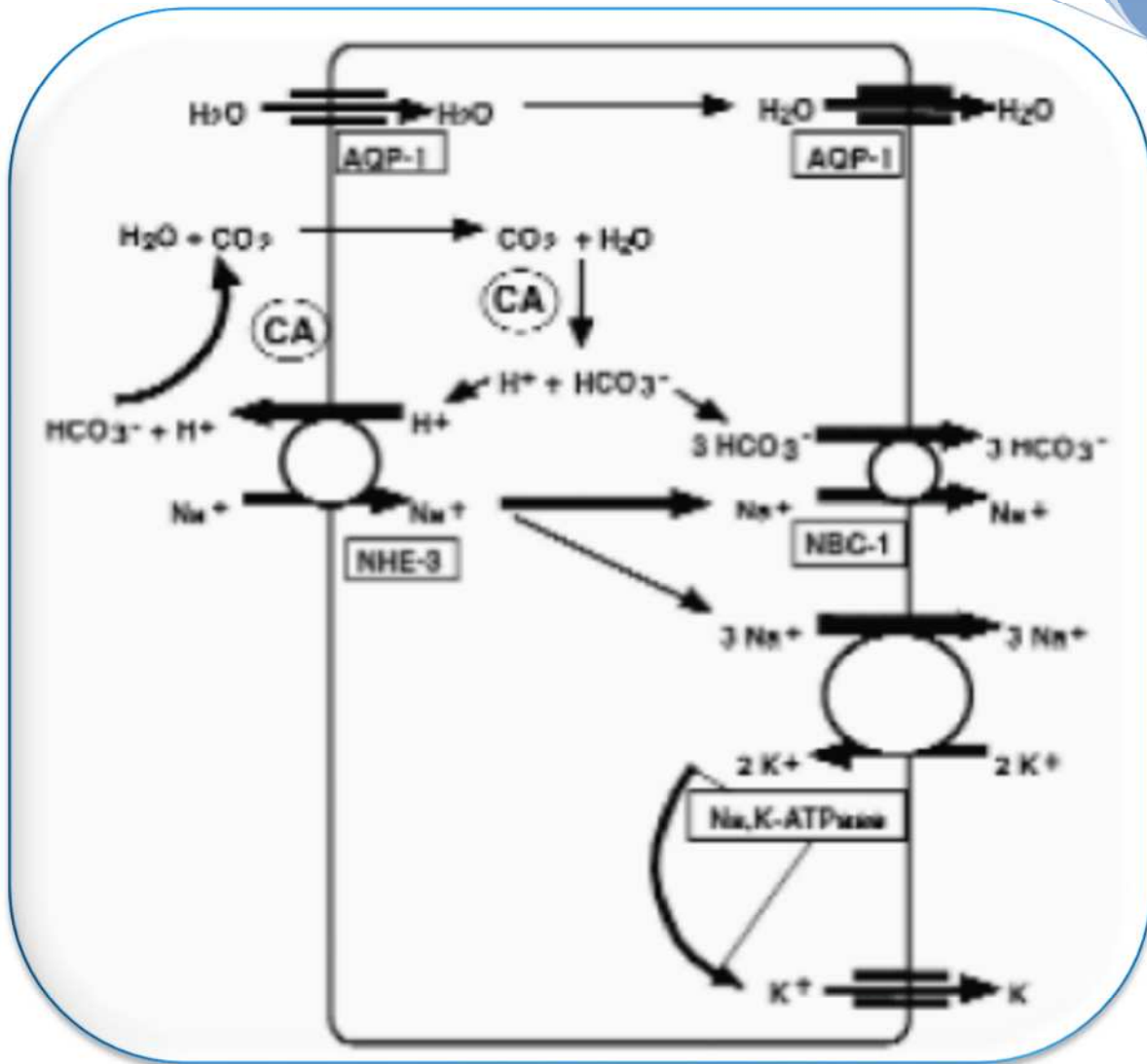


Figure 2 : Représentation schématique de la réabsorption du par les cellules tubulaires proximales bicarbonates. (Laville et Martin., 2007).

La réabsorption du sodium par les cellules principales génère un gradient électrique transépithélial négatif favorisant la sécrétion de H^+ par une H^+ -ATP ase luminale le H^+ est produit par la dissociation de l'acide carbonique généré par une anhydrase carbonique intracellulaire. Le bicarbonate produit est quant a lui sécrété au pole basolatéral des cellules par un échangeur Cl^-/HCO_3^- . (Laville et Martin., 2007).

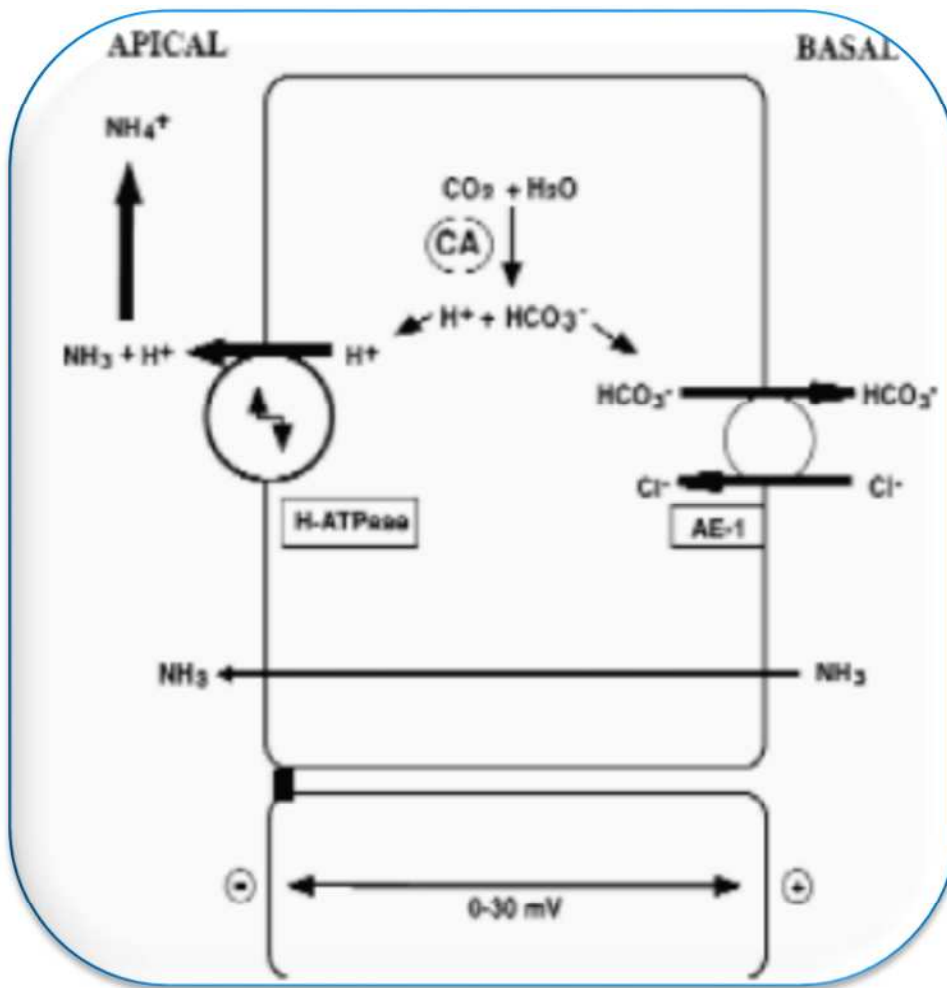


Figure 3 : Représentation schématique de la sécrétion de protons par les cellules intercalaires du canal collecteur. (Laville et Martin., 2007).

I.2.2. Les caractéristiques de l'urine

I.2.2.1. Les caractéristiques physiques

- **Couleur et transparence**

La couleur jaune de l'urine est due à la transformation de la bilirubine issue de la destruction de l'hémoglobine des érythrocytes. (Lullmann et Mohr., 2006).

- **Odeur**

L'urine fraîche est légèrement aromatique, alors que l'urine qu'on laisse reposer, elle dégage une odeur d'ammoniac qui est attribuable à la décomposition ou à la transformation des substances azotées par les bactéries qui contaminent l'urine. **(Lullmann et Mohr., 2006).**

- **PH**

Le ph de l'urine est d'environ 6, mais il peut varier entre 4.5 et 8 selon le métabolisme et le régime alimentaire de la personne. **(Lullmann et Mohr., 2006).**

- **Densité**

La densité de l'eau distillée est de 1.0, tandis que celle de l'urine varie entre 1.001 et 1.035 suivant sa concentration. **(Lullmann et Mohr., 2006).**

I.2.2.2. Les caractéristiques chimiques

L'urine peut être dérivée à partir des acides aminés. Elle est composée de 95% d'eau et de 5% de solutés. Les autres déchets azotés présents sont l'acide urique et la créatinine. ces derniers sont présent par ordre décroissant de concentration, l'urée, les ion Na^+ K^+ HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} ainsi que la créatinine et l'acide urique. Certaines maladies modifient considérablement la composition de l'urine et font qu'elle contient, par exemple, du glucose, des protéines sanguines, de l'hémoglobine...etc. **(Pocock et Richards., 2004).**

Tableau I : Comparaison entre la composition du plasma et celle de l'urine (Pocock et Richards., 2004).

	Plasma	Urine	Unités
Na ⁺	140-150	50-30	Mmol.L ⁻¹
K ⁺	3.5-5	20-70	Mmol.L ⁻¹
Ca ²⁺	1.35-1.50	10-24	Mmol.L ⁻¹
HCO ₃ ⁻	22-28	0	Mmol.L ⁻¹
Phosphate	0.8-1.25	25-60	Mmol.L ⁻¹
Cl ⁻	100-110	50-130	Mmol.L ⁻¹
Créatinine	0.06-0.12	6-20	Mmol.L ⁻¹
Urée	4-7	200-400	Mmol.L ⁻¹
NH ₄ ⁺	0.005-0.02	30-50	Mmol.L ⁻¹
Protéines	65-80	0	g.L ⁻¹
Acide urique	0.1-0.4	0.7-8.7	Mmol.L ⁻¹
Glucose	3.9-5.2	0	Mmol.L ⁻¹
PH	7.35-7.40	4.8-7.5	-log ₁₀ (H ⁺)
Osmolarité	281-297	50-1300	Mosm.Kg

I.3. Principe de la thérapeutique diurétique

I.3.1. 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 tubulaires sont les deux conditions pour avoir une diurèse efficace. Celle-ci est sous le contrôle des deux hormones principales : l'ADH et l'aldostérone. (Marieb., 1999)

I.3.2. Les diurétiques

Les diurétiques représentent l'une des classes de médicaments les plus prescrites, ils sont des substances chimiques qui favorisent la diurèse (**Marieb., 1999**), c'est-à-dire qu'ils augmentent la natriurèse par inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium et entraînent de ce fait, une augmentation de l'excrétion urinaire hydrosodée iso-osmotique, il s'agit ainsi d'une action diurétique (**Michael et al., 2009**). Cette dernière est mise en évidence par la mesure du volume urinaire éliminé et par la composition ionique des urines recueillies (**Beaux., 1991**).

I.3.3. Les grandes classes des diurétiques de synthèse

Les diurétiques sont largement prescrits, principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, chez des patients le plus souvent âgés et à risque d'ostéoporose. Si tous les diurétiques agissent en bloquant la réabsorption tubulaire du sodium, ils ont des modes d'action différents avec des effets sur les échanges électrolytiques variables. (**Funck-Brentano et Cohen-Solal., 2011**).

I.3.3.1. Diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de la partie ascendante épaisse de l'anse de Henlé, là où 20 à 30 % du sodium est réabsorbé (**Sarafidis et al., 2010**). Les diurétiques de l'anse (essentiellement furosémide ou Lasilix, bumétamide ou Burinex, pirétanide ou Eurelix) agissent essentiellement en bloquant le co-transporteur de NaK₂Cl situé sur la membrane apicale des cellules de la branche ascendante large de Henlé (BALH) (**Presne et al., 2007**).

I.3.3.2. Diurétiques thiazidiques et apparentés

La partie ascendante du tubule compliqué distal est l'emplacement principal de l'action des thiazides (hydrochlorothiazide HCTZ ou Esidrex ; chlortalidone ou Hygroton ; xipamide Lumitens ou Chronexan ; indapamide ou Fludex), où ils interfèrent la réabsorption de sodium en bloquant le cotransporteur NaCl situé au niveau de la membrane luminale du tube contourné distal (DCT) 1 et 2 (**Lullmann et Mohr., 2006**). L'effet natriurétique est moins puissant que celui des diurétiques de l'anse de Henlé. Cette augmentation de la concentration de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie (**Ernst ,2009**). Il apparaît une diminution de la filtration glomérulaire progressivement (**Beaux., 1991**).

I.3.3.3. Diurétiques hyperkaliémants

Ces médicaments inhibent l'absorption des ions sodium et chlore au niveau terminal du tube contourné distal et du tube collecteur. Ils diminuent la sécrétion de potassium et de protons et sont donc hyperkaliémants, on distingue deux classes (**Somogyi., 2008**).

➤ **Les antagonistes de l'aldostérone**

Leur 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 (**Perrot., 2012**). Ils ont accès à ces cellules par leur pôle basolatéral. Les antagonistes de l'aldostérone favorisent donc la rétention d'ions K⁺ et H⁺ c'est-à-dire l'hyperkaliémie. (**Lullmann et Mohr., 2006**).

Les antagonistes de l'aldostérone sont métabolisés par le foie en canrénone, métabolite actif prépondérant. L'action maximale s'observe après 72 heures de traitement per os ou 2 heures lors d'une utilisation injectable. La spironolactone ou Aldactone sont les principaux médicaments de cette classe (**Perlemuter., 2008**).

➤ **Diurétiques épargneurs de potassium, non antagonistes de l'aldostérone**

Ils sont représentés par l'amiloride ou Modamide et par le triamtérène ou Teriam. Les diurétiques, à action tubulaire directe, agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium (**Perrot., 2012**). Ils agissent également avec un deuxième type de co-transporteur sodique (Na/protons) qui maintient le pH et l'osmolarité intracellulaire (**Presne et al., 2007**).

I.3.3.4. Diurétiques du tube proximal ou Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide ou Diamox) agissent en inhibant indirectement la réabsorption du sodium par l'intermédiaire de l'inhibition directe de celle des bicarbonates au niveau du tubule proximal (**Lullmann et Mohr., 2006**).

Le schéma suivant illustre les différents sites d'action des diurétiques.

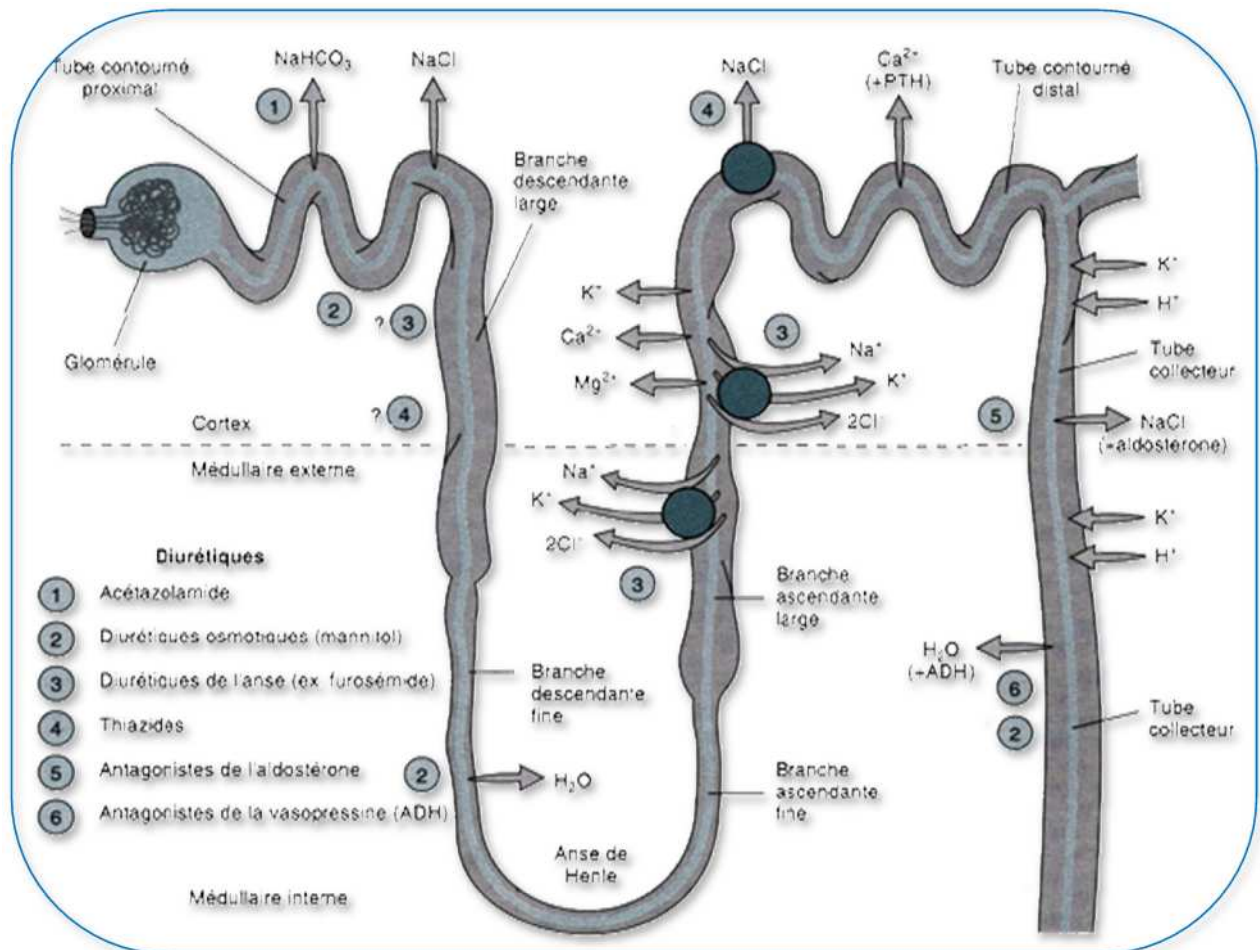


Figure 4 : Site d'action des différentes classes des diurétiques. (**Laville et Martin., 2007**).

I.4. Les indications du traitement diurétique

I.4.1. Insuffisance cardiaque

Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un diurétique de l'anse auquel peut être associé un thiazidique en cas d'œdèmes réfractaires. La baisse des résistances périphérique provoquée par les diurétiques facilite l'éjection du sang par le cœur (**Lullmann et Mohr., 2006**).

I.4.2. Hypertension artérielle

L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'hypertension artérielle (HTA) a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les thiazidiques sont une classe médicamenteuse recommandée pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune (**Presne et al., 2007**).

Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Les associations préférentielles sont les diurétiques épargneurs de potassium et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils renforcent d'autres agents d'antihypertensif quand ils sont employés en association, souvent produisant une diminution additive de tension artérielle (**Ernst et al., 2009**).

I.4.3. Insuffisance rénale

Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale. Les diurétiques distaux exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère (**Lullmann et Mohr., 2006**).

Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité et sont licites chez un patient ayant une insuffisance rénale sévère. Il peut être nécessaire d'utiliser une forte posologie de furosémide pour obtenir un accroissement de la natriurèse (**Bohé., 2000**).

I.4.4. Résorption des œdèmes

Les œdèmes correspondent à un gonflement des tissus due à une augmentation de leur contenues en liquide, essentiellement localisé dans l'espace extracellulaire. Après administration d'un diurétique, le volume du plasma décroît par suite de l'augmentation de l'élimination rénale d'eau et de sel (**Lullmann et al., 2006**).

I.5. Complications hydroélectrolytiques propres à chaque classe de diurétiques

Ces complications concernent essentiellement la kaliémie, l'équilibre acido-basique et le métabolisme des cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) (Talbert et al., 2006).

I.5.1. Hypokaliémie

L'hypokaliémie est propre aux diurétiques de l'anse et aux thiazidiques, en raison de l'augmentation du débit de sodium arrivant au niveau du collecteur, où s'effectue la réabsorption d'un Na^+ contre une sécrétion d'un K^+ (Semogyi., 2008).

I.5.2. Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est propre aux diurétiques d'épargne potassique. Son risque est majoré par la réduction du nombre de néphrons (c'est-à-dire l'insuffisance rénale organique), par la restriction sodée (Somogyi et haymann., 2007).

I.5.3. Alcalose métabolique

C'est une complication non rare des diurétiques kaliurétiques (thiazides et des diurétiques de l'anse), surtout donnés à fortes doses ou en association entre eux, du fait du mécanisme de contraction volumique, qui stimule la réabsorption proximale des bicarbonates, et de la stimulation de la synthèse d'ammonium en raison de la déplétion potassique (Talbert et al., 2006).

I.5.4. Acidose métabolique hyperchlorémique

C'est une complication des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des diurétiques épargneurs de potassium. Avec les premiers, l'acidose est associée à une hypokaliémie, en raison de la stimulation des échanges distaux de Na^+ avec le K^+ (Devuyst., 2003).

I.5.5. Hypercalcémie :

L'hypercalcémie vraie est une élévation du calcium pour l'élévation de l'albuminémie ou à défaut pour celle de la protidémie. C'est une complication rare qui ne se voit qu'avec les thiazides. Cela est dû à la stimulation de la réabsorption trans-cellulaire du calcium au niveau du tubule contourné distal 1 et 2 (**Moulin et Peraldi., 2007**).

I.5.6. Hypercalciurie

L'Hypercalciurie est un effet secondaire de la thérapeutique par les diurétiques de l'anse. Elle s'explique par l'augmentation de l'électronégativité de la lumière de la BALH, entraînant une diminution du transport para-cellulaire des cations divalents Ca^{+} et Mg^{+} (**somogyi et haymann., 2007**).

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 comme la grossesse.

De ce fait la recherche des diurétiques d'origine naturelle et sans effets secondaire s'impose.

I.5.7.Plantes médicinales à effet diurétique

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs qui agissent directement sur l'organisme (**Isrin. ,2001**).

L'usage des plantes en médecine est très ancien., pour que la médecine traditionnelle puisse porter ses fruits à une large échelle, et de manière encore plus efficace, il lui faut rencontrer la médecine dite «moderne».

Depuis quelques années, on observe une forte croissance du marché des plantes médicinales au même titre que celui des produits de santé naturels (**Anne Guilbert et al., 2007**).

Tableau II : Plantes à effet diurétique

Plante	Famille	Extraits /dose	Référence
<i>Coriandrum sativum</i>	Apiacé	extrait aqueux 40 mg/kg, 100 mg/kg	Aissaoui,et al ,2008
<i>Allium sativum</i>	Liliaceae	poids sec de 2, 4 et 6 ug /kg	Pantoja et al., 1996
<i>Rumex abyssinicus Jacq</i>	Polygonaceae	250- 500-750mg/kg	Mekonnenet et al., 2010
<i>Tropaeolum majus L</i>	Tropaeolaceae	l'extrait hydroethanolic Isoquercitrin 5-10-25-100mg/Kg	Junior et al., 2011
<i>Petroselinum crispum</i>		20g/100ml d'eau	Ibrahim Kreydiyyeh et Usta.,2002
<i>Acorus calamus</i>		Forme galénique, decoction ,poudre Feuille, écorce, séve extrait sec	

I.6. *Fraxinus angustifolia*

I.6.1. Description de la plante

Fraxinus angustifolia est une espèce méditerranéenne, thermophile, mesohyrophile, non alluviale et non riveraine (Bensettiti et Barbéro., 2009). Avec le peuplier il occupe beaucoup de régions arrosées sur le littoral de l'Est de l'Algérie (Bensettiti et Barbéro, 2009 ; Bernard, 1997). C'est un arbre qui atteint de 8 à 15 m de haut, à écorce lisse de couleur grise. Ses feuilles composées, sont disposées en 5 à 9 folioles, opposées, un peut étroites et dentées. Ses fleurs forment des bouquets latéraux assez fournis, rougeâtres et sans pétales ni septales. Son fruit est une graine prolongée d'une longue aile qui tombe en grappes, sa frustification est en avril-juin (Beloued., 2009).



Figure 5 : Photographie de l'écorce de *Fraxinus angustifolia*.

I.6.2.Classification

Règne : Plantae

Embranchement : Spermaphytes

Classe : Angiospermes

Sous-classes : Asteridees

Ordre : Oleales

Famille : Oleacees

Genre : Fraxinus

Espèce : *Fraxinus angustifolia*

I.6.3. Condition de croissance et de vie

F. angustifolia peut se produire sur les sols sable-limoneux, sablo-argileux, ou le pH est légèrement acide ou neutre. Les valeurs de salinité des sols varient entre des extrêmes très faibles. Les concentrations de l'azote sont normales. Bien que les concentrations de phosphore et du Potassium ainsi que la matière organique sont généralement élevées (**Kutbay et al., 1998**).

I.6.4. Composition

Le genre *Fraxinus* est une source riche en composés phénoliques biologiquement actifs, dont plusieurs ont été identifiés comprenant des coumarines, des secoiridoïdes, des phenylethanoides, des flavonoïdes et des lignanes (**Kostova et Iossifova, 2007 et ; Calis et al., 1996**).

I.6.4.1. Les coumarines

Les coumarines sont constituées par un élément en C6-C3 dans lequel la chaîne en C3 est sous forme d'hétérocycle oxygéné. Elles sont produites en réponse au stress (**Abou zeid., 2002**).

L'occurrence des coumarines distingue le genre *Fraxinus* des autres genres dans l'Oléacée. Traditionnellement, le genre a été toujours associé aux investigations sur des coumarines (**Liu et al., 2005**). La figure suivante illustre la structure de base des coumarines .



Figure 6: Structure de base des coumarines (**Liu., 2005**).

D'après les études de (**Iossifova et al., 1997 ; kostova et al., 2000**) *Fraxinus angustifolia* possède différents types de coumarines.

Tableau III: Les principales coumarines de *F.angustifolia* (Iossifova et al, 1997 ; kostova et al, 2000).

R1	R2	R3	R4	Nom
H	OH	OH	H	Esculetine
H	OGlc	OH	H	Esculine
H	OH	OGlc	H	Cichoriine
H	OMe	OH	H	Scopoletine
H	OH	OMe	H	Isoscooletine
H	OMe	OH	OH	Fraxetine
H	OMe	OH	OGlc	Fraxine
OMe	OH	OMe	H	Fraxinol

I.6.4.2. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes (flavus - jaune) forment un groupe ubiquitaire de substances phénoliques, généralement produites par les plantes. Ils sont présents principalement dans les graines, la peau des fruits, écorces ou les fleurs (Grazula et Budzisz 2009).

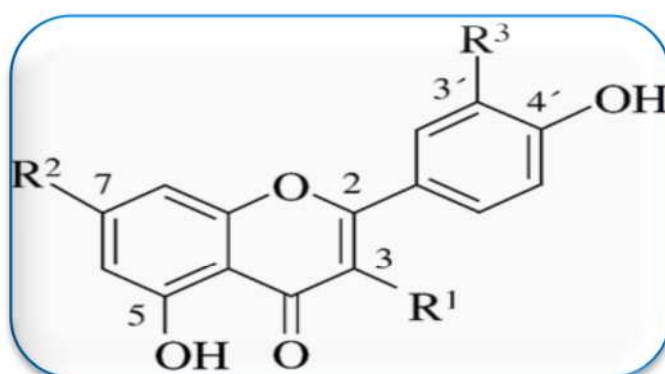


Figure 7 : Structure des flavonoïdes (Hosny, 1998 ; Kostova et al, 2000).

Les flavonoïdes sont le groupe le plus répandus des composés phénoliques dans l'alimentation. Ils peuvent être divisés en plusieurs sous-familles, selon le degré d'oxydation de l'hétérocycleoxygéné (**Fraga et al, 2010 ; Bursal et Gülçin. 2011**).

Les principaux flavonoïdes présents dans *F.angustifolia* sont énumérés dans le tableau

Tableau IV : Les flavonoïdes de *Fraxinus angustifolia* (**Hosny, 1998**).

R1	R2	R3	Nom
O-Glc6-Rha	OH	OH	Rutine
O-Glc	OH	H	Astragaline
O-Glc6-Rha	OH	H	Nicotiflorine

I.6.4.3. Secoiridoïdes :

Ces dernières années l'intérêt accru pour la phytochimie du *Fraxinus* est motivé par la découverte des glucosides de secoiridoïdes qui constituent les métabolites importants des l'Oléacée (**Iossifova et al, 1997 ; Hosny, 1998**).

La structure des secoiridoïdes est illustrée dans la figure suivant.

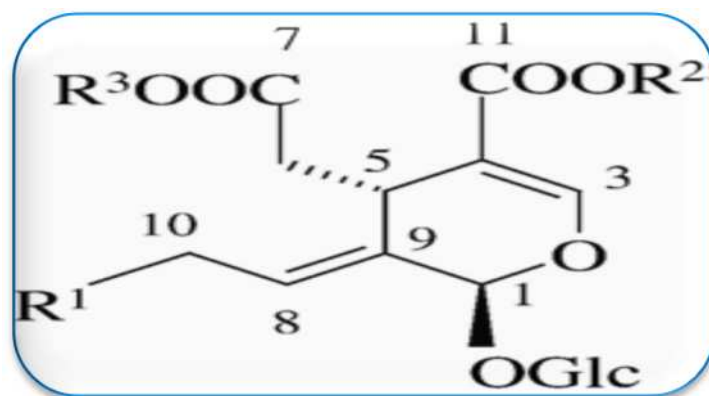
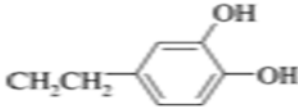
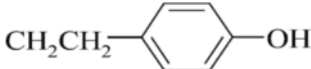
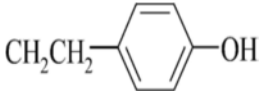
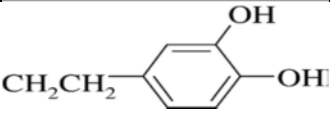
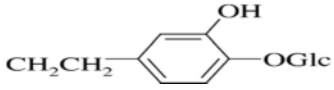
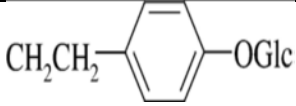
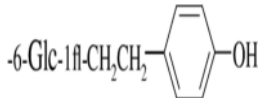
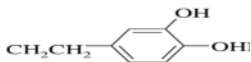
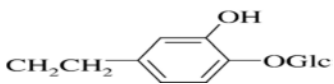


Figure 8 : Structure de secoiridoïde. (**Hosny, 1998 ;Kostova et al,2000**).

Tableau V: Les secoiridoïdes de *Fraxinus angustifolia* (Calis et al 1996 ; Kostova et al, 2000).

R1	R2	R3	Nom
H	Me	Me	Oleoside-7,11-dimethylester
H	H		Fraxicarboside A
H	OH		Fraxicarboside B
Ac	OH		Fraxicarboside C
H	Me		Oleuropeine
H	Me H		Ligstroside
OH	Me		10-Hydroxyligstroside
OH	Me		10-Hydroxyoleuropeine
H	Me		Angustifolioside À
H	Me		Angustifolioside B
H	Me		Neuzhenide
H			Angustifolioside C

I.6.4.4. Lignanes

Les lignanes sont très répandus dans le règne végétal (Chaabi-Kouri, 2004).

Ces composés sont issus de la condensation de deux unités phénylpropaniques (C6-C3). Il existe une grande variété de lignanes qui se distinguent par le type de liaison entre les deux unités (Laine et al., 2007).

Les lignanes dans *Fraxinus* sont trouvés à l'état libre ou lié sous forme comme glucosides (Hosny, 1998 ; Kostova et al., 2000). La structure et les principaux lignanes de l'espèce *F.angustifolia* sont cités dans la figure et le tableau suivant.

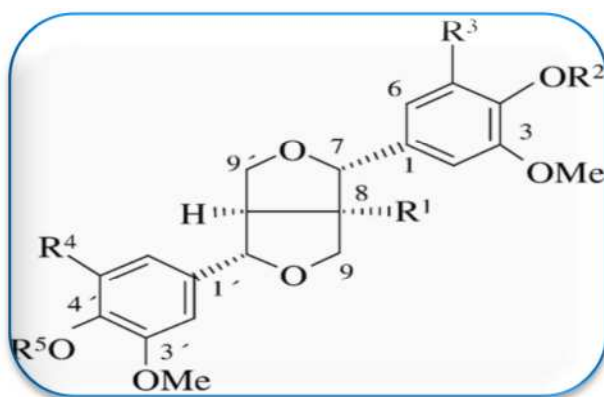


Figure 9 : Structure de base des lignanes (Hosny, 1998 ; Kostova et al., 2000).

Tableau VI : Les lignanes de *Fraxinus angustifolia* (Hosny, 1998 ; Kostova et al., 2000).

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Nom
H	H	H	H	H	Pinoresinol
H	Glc	H	H	H	Pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
OH	Glc	H	H	H	8-hydroxypinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside
OGlc	H	OMe	H	H	Fraxiresinol-8-D-glucopyranoside

I.6.5.Utilisation

Les espèces de *Fraxinus* ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pour leur effet diurétique ainsi que dans le traitement de la constipation, l'hydropisie, les douleurs rhumatismales.....etc. (Calis et al., 1996 ; Beloued., 2009).

F.angustifolia est une espèce largement utilisée en Algérie pour traiter l'inflammation. Son écorce est employée dans le traitement de stomatite, les douleurs dentaire et de l'infection des organes urinaire (Atmani et al., 2009).

Les feuilles de *Fraxinus angustifolia* contiennent le mannitol qui a été déterminé par chromatographie (Addo et al., 2002).

I.6.6. Activité biologique des espèces de *Fraxinus*

Selon plusieurs études, ce genre *Fraxinus*, possèdent des multiples activités biologiques dues a son contenu en métabolites secondaires, dont l'activité antioxydant, inflammatoire.....etc.

I.6.6.1.Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est l'ensemble de réactions produites par l'organisme lors de l'atteinte de son intégrité tissulaire par tout type d'agression : infectieuse, physique (blessures, radiations.), chimique (toxiques), antigènes étrangers (greffes) (Semogyi., 2008). Il a été démontré que les composés phénoliques notamment les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs des enzymes responsables de inflammation à savoir, la cyclooxygénase et la lipoloxogénase (Nijveldt et al, 2001 ; Skerget et al., 2005). En effet, de nombreuses études réalisées sur les différentes espèces de *Fraxinus* ont montré une activité anti-inflammatoire (kostova et al., 2007).

L'écorce de *F.japonica* riche en esculine et en esculetine se sont avérées actifs contre la formation de l'œdème de rat induit par la carragénine. De même, l'écorce et les feuilles de *F.exelsior* ont été utilisées en tant que remède rhumatismal depuis des époques anciennes (Kruedener et al., 1995). Par ailleurs, l'extrait éthanolique de *F.ornus* a provoqué une réduction plus prononcée pour l'hémolyse, comparée à celle de l'esculine. D'autre composant tels que les coumarines 7-Methylesculine, le scoparone, les glucosides pures, l'oleuropeine, le ligstroside, le framoside, l'insularoside, uhdoside, ornoside, hydroxyornoside des secoidoïdes sont des agents anti-inflammatoires (Ivanovska et al., 1996).

I.6.6.2. Activité antimicrobienne

Des études expérimentales ont démontrées que les extraits de l'écorce et les feuilles de *F.excelisior* ainsi que l'écorce de *F.ornus* ont des activités antimicrobiennes qui inhibent ou supprime la croissance de certaines bactéries telle que : *bacillus*, *S.aureus*, *E.coli*, *pseudomounas aeruginosa...*etc.). Cette activité est due à la présence de certains métabolites secondaires comme les coumarines (Fraxine, 6, 7,8-Triméthoxycoumarine, Scopoline, Esculine, Esculetine) et les secoiridoïdes (Ligstroside, Insularoside) (**kostova et al., 2007**).

I.6.6.3. Activité antioxydant

L'extrait alcoolique de l'écorce de *F.excelisior* et l'extrait éthanolique de l'écorce de *F.ornus* ont une activité antioxydant qui est due à la présence des coumarines (Fraxine, Esculetine, Esculine, soscopoletine) De même, les composés à savoir, vesbascoside, calceolarioside et isoaooteoside) se sont avérés également d'excellents antioxydant (**Meyer., 1995**).

I.6.6.4. Activité antivirale

Les coumarines (Esculetine, Esculine, Isoscopoletine, 7-Méthylesculine, Scoparone, Fraxetine) de *F.ornus* ainsi que l'esculine et vesbascoside ont des propriétés antivirales (**Galabov et al., 1996 ; Kernan et al., 1998**).

II.6.6.5. Activité diurétique

Traditionnellement, des extraits de feuille de *F.excelisior* ont été employés pour faciliter l'excrétion rénale. Cette activité diurétique est attribuée à la présence des flavonoïdes. Les extraits aqueux et éthanoïques des feuilles de cette espèce ont causé une augmentation dose dépendante de l'excrétion des ions de sodium et de chlorure, du potassium et de l'urée. Les composés contenus dans ces deux extraits ont été qualifiées en tant que produits pharmaceutiques potentiellement utiles (**Kernan et al, 1998**).

Aucune étude n'a été réalisée sur les extraits de *Fraxinus angustifolia*, d'où l'objectif de notre travail qui portera sur l'évaluation de l'activité de l'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia* sur des rats albinos.

II.1. Matériel

II.1.1 Produits chimiques et Réactifs

- Mannitol (Sigma)
- Furosémide (Forme injectable, 20mg/2mL)
- Eau Physiologique
- Ethanol
- Tween 80

✓ Choix des produits de référence

Deux produits ont été retenus comme témoins positifs, afin de valider la méthode de l'activité de divers produits sur la diurèse du rat.

A. Furosémide

Le furosémide, lasilix, diurétique dit « de l'anse » d'action rapide et brève. C'est un diurétique sulfamidé de groupe des acides chloro-4sulfamoyl-5bénzoïque (Figure 10).

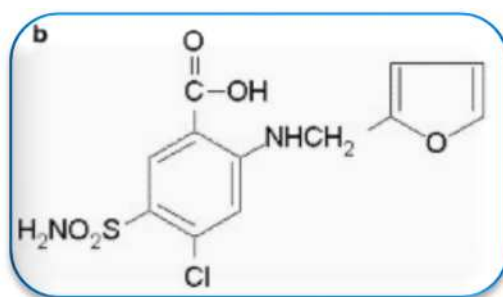


Figure 10 : Structure du furosémide (Lamotte et al., 1978).

C'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, à ce niveau ; il inhibe la réabsorption du sodium et provoque essentiellement une excrétion sodée urinaire et une élimination des chlorures importante (Lamotte et al., 1978).

B. Mannitol

Le mannitol est un diurétique osmotique (Figure 10), qui agit principalement sur le tubule proximal. Les cellules de l'organisme ne possèdent pas de système de transport pour le mannitol, ainsi il ne traverse pas la membrane cellulaire.

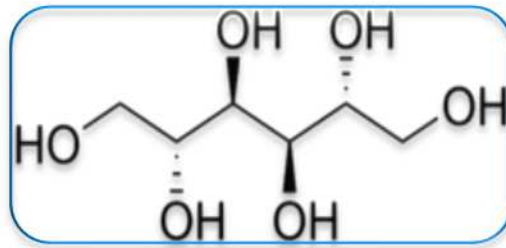


Figure 11 : Structure du mannitol

Le mannitol sera introduit dans la circulation par perfusion. Après filtration glomulaire, il n'est également pas réabsorbé de l'urine primitive, à cause de sa capacité de passage à travers les membranes. Il fixe les molécules d'eau et les retient dans la lumière tubulaire. Lorsque les ions Na^+ sont transportés dans les cellules tubulaire, l'eau ne peut plus suivre en quantité normales, ainsi, la concentration de Na^+ , dans l'urine diminue. Une des raisons est que la différence de concentration avec l'intérieur des cellules tubulaires décroît et diminue en même temps la force motrice pour l'influx de Na^+ . Le résultat d'une diurèse osmotique est l'émission d'un volume important d'urine diluée (**Lullmann et Mohr, 2006**).

✓ Equipements

- Centrifugeuse (Sigma)
- Vortex
- pH mètre
- Spectroscopie d'Adsorption Atomique(SAA)
- Sonicateur
- Broyeur Electrique
- Tamiseur
- Etuve
- Balanse
- Sonde pour gavage
- Seringues

II.1.2. Matériel biologique

II.1.2.1. Matériel végétal

Il s'agit des écorces du frêne, *Fraxinus angustifolia* (Figure 12), qui fera l'objet d'une extraction ultérieure, afin de tester son effet sur la diurèse. La cueillette est réalisée, dans la forêt d'Azru n Bechar, un site situé dans la localité d'Amizour, wilaya de Bejaia, loin de tout impact de pollution, durant la période de septembre.



Figure 12 : Photographies du matériel végétal de l'écorce de *F. angustifolia*.

II.1.2.2. Animaux de laboratoire

Il s'agit de rats males, albinos, dont le poids varie de 200 à 240g (Figure 13). L'élevage de ces animaux est fait au sein de l'animalerie de l'université Abderrahmane Mira de Bejaia. En effet, ils sont logés dans des cages, avec accès libre à la nourriture (Croquettes composées de soja, maïs) et à l'eau de robinet, dans des conditions de température ambiante (25°C), avec un cycle naturel de 12h/12h de lumière et d'obscurité.



Figure 13 : Photographie de rat albinos

II.2.Méthodes

II.2.1.Séchage, broyage et tamisage

Après la récolte, le matériel végétal est laissé sécher, à température ambiante et à l'abri de la lumière vive, jusqu'à son épuisement en eau. La matière sèche obtenue est réduite, à l'aide d'un broyeur électrique, en poudre fine, qui a fait, par la suite, l'objet d'un tamisage, permettant le recouvrement d'une poudre fine, à particules de granulométrie homogène équivalente à 63 μm .

II.2.2.Préparation des extraits

Il s'agit d'une extraction solide-liquide, en mettant une quantité de poudre fine des écorces de *F. angustifolia* dans de l'éthanol, pendant 24h, sous agitation. Le mélange est décanté, par la suite, afin de récupérer le surnageant, qui sera sécher, à température ambiante, jusqu'à évaporation totale du solvant. Ainsi l'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia* est obtenu.

II.2.3.Evaluation de l'activité diurétique de l'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia*

Avant de répartir les différents lots de rats, la diurèse de base a été évaluée selon la méthode de **Kau et ses collaborateurs, 1984**, avec quelques modifications, en administrant l'eau physiologique (5mL/kg de poids de rat), par voie intra-gastrique (Figure 14 A) aux rats. Les rats ayant excrété 2 mL d'urine dans les deux heures qui suivent, sont utilisés pour le test diurétique.

Avant tout traitement, les rats sont privés de nourriture, 16 heures avant tout expérience, mais avec accès libre à l'eau.

Quatre lots de six rats sont traités comme suit :

Lot1 : Représente le groupe du contrôle négatif, qui reçoit un mélange de l'eau physiologique (EP), par voie intra-gastrique.

Lot2 : Reçoit l'extrait ethanologique de l'écorce de *Fraxinus angustifolia*, à une dose de 200 mg/mL.

Lot3 : Représente le control positif, en utilisant le furosémide, comme molécule de référence, par voie intra-péritoniale, mg/kg de poids de rat.

Lot4 : Il s'agit du deuxième groupe du control positif, par injection intra-gastrique du mannitol (20mg/kg de poids de rat).

Après tout traitement les rats ont été placés dans des cages métaboliques (Figure 14 B), et les urines sont collectées une heure après traitement, chaque deux heures jusqu'à huit heures et à vingt quatre heures.



A



B

Figure 14: Photographie du gavage du rat et de la cage métabolique

Les volumes urinaire cumulés de 1, 2, 4, 6, 8 et 24 heures sont exprimés en mL/100g de poids corporel de rat et les valeurs sont exprimées en terme de moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (ESM), pour chaque lot de rats.

Une mesure du pH et de la conductivité a été réalisée directement sur des urines fraîches cumulées de 8 et 24 heures.

II.2.4. Dosage des électrolytes sodium et potassium

Les cations sodium et potassium ont été dosés à l'aide d'un spectromètre d'adsorption atomique (SAA) (Figure 15), dont le principe repose sur l'absorption par les éléments (sodium et potassium), à l'état atomique d'un rayonnement issu d'une lampe à cathode creuse ou à décharge. Compte tenu de la nature discrète des niveaux d'énergie des atomes, la source

lumineuse doit contenir l'élément à analyser ; ainsi son spectre d'émission correspond exactement au spectre d'absorption de l'élément à analyser. Autrement dit, les photons issus

de la lampe remplissent les conditions de résonance pour les atomes « cible », donc induisent des transitions électroniques, ce qui provoque l'absorption (**Philippe Galez , 2011**)

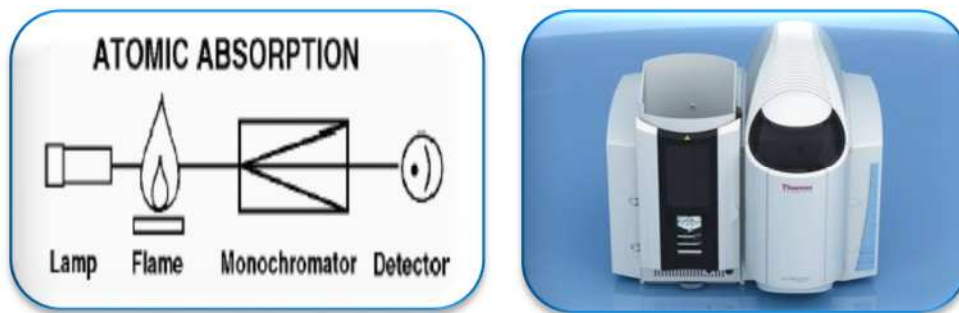


Figure 15 : principe et photographie de la SAA

Les concentrations en ces deux cations dans les urines ont été calculées par rapport aux courbes étalons préparées, avec différentes concentrations du NaCl et KCl (Annexe I, II), respectivement et sont exprimés en mMol/l.

II.2.5. Test de toxicité aiguë

Un test de toxicité aiguë a été réalisé avec une administration d'une dose unique de 2g/kg de poids de rat de l'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia* et de 25mL/kg de poids de rat d'eau physiologique, par voie intra-gastrique, aux groupes de rats du test positif et le groupe du control négatif, respectivement. Les signes de toxicité ont été observés dans les premières six heures, notamment les changements de comportement, les convulsions, les diarrhées,.....etc. et pendant 14 jours. Au quinzième jour, une dissection des différents rats a été réalisée, afin d'observer une altération macroscopique des viscères.

La méthode mise au point pour évaluer l'activité diurétique a été validée, en recherchant l'action diurétique de deux produits de synthèse, le furosémide et le mannitol et d'un produit d'origine naturelle, notamment un extrait éthanolique des écorces de *Fraxinus angustifolia*, une plante médicinale locale, utilisée dans le traitement de l'inflammation, de l'arthrite, ainsi comme diurétique.

III.1. Extraction

L'extraction réalisée dans cette étude est une extraction solide-liquide, par macération d'une quantité de poudre de plante des écorces de *Fraxinus angustifolia*, dans de l'éthanol, un solvant connu à extraire plusieurs classes de composés phénoliques, notamment les flavonoïdes, les terpènes...etc. **(Ribereau-Gayon, 1968)**.

Aussi l'utilisation de l'éthanol est meilleure par rapport à d'autre solvant, en effet il présente plusieurs avantages, à savoir sa polarité, fait qu'il est utilisé comme solvant par excellence pour l'extraction des composés phénoliques. D'autre part, il est moins altérant que le méthanol, qui peut exercer un effet de méthanolyse sur les tannins, pouvant perturber la teneur réelle des extraits, en ces composés. Aussi il est moins toxique **(Bruneton, 1999)**.

Cependant, pour extraire le maximum de composés, nous avons utilisé une poudre très fine d'un diamètre inférieur ou égal à 63 μ m et cela pour augmenter la surface d'échange entre le solvant et la poudre **(Boudaoud, 2002, Jayakumar et al., 2009)**.

III.2. Volume cumulatif des urines

Pour prédire une activité diurétique des écorces de *Fraxinus angustifolia*, on a procédé à la mesure du volume des urines des rats, une heure après l'administration intra-gastrique de l'eau physiologique, de l'extrait éthanolique de *F.angustifolia* et des molécules de références, notamment mannitol et furosémide (injection intra-péritonéale), chaque 2 heures pendant 8 heures et à 24 heures. Les résultats obtenus sont exprimé en mL d'urine /100g de poids de rats et sont représentés dans la figure suivante :

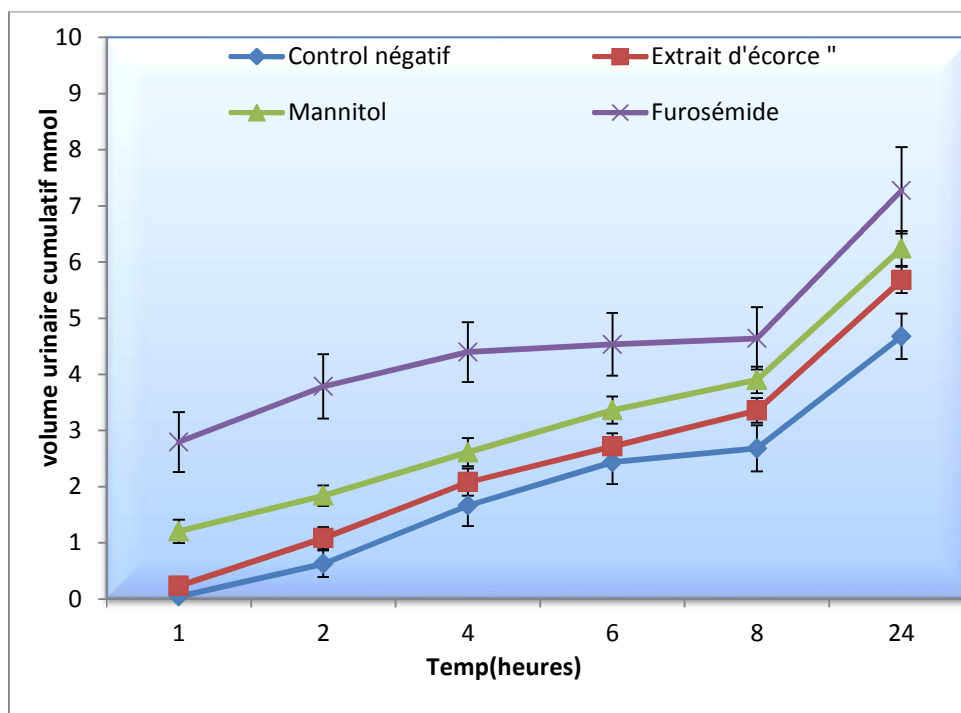


Figure 16 : Volume d'urines commutatif après traitement avec l'extrait éthanolique de *F.angustifolia* et des deux molécules de références (furosémide et mannitol).

Le furosémide injecté par voie intra-péritonéale (20mg/kg de poids de rat) provoque une augmentation du volume urinaire (70%), par rapport au control négatif, ayant reçu seulement de l'eau physiologique. Les volumes cumulatifs urinaires augmentent significativement, pendant les quatre premières heures, puis se stabilisent par la suite, indiquant aucun volume urinaire n'a été excrété.

Ceci est en accord avec plusieurs études, où ils ont démontré que l'activité du furosémide s'achève dans les quatre heures qui suivent son injection (Aissaoui et al., 2008 ; Freitas et al., 2011).

Le mannitol, de sa part est administré par voie intra-gastrique (20mg/kg de poids de rat), provoque aussi une augmentation significative de 45% du volume urinaire, par rapport au control négatif.

Ceci est en accord avec son mode d'action diurétique osmotique, qui a été révélé par plusieurs études. En effet, le mannitol est une molécule filtrée, mais non réabsorbée, car il ne possède pas de récepteurs nécessaires à sa recapture. Le mannitol va être filtré, il va entrer dans le tube rénal, ainsi l'urine primaire est osmotiquement très forte, ce qui limite la réabsorption d'eau hors du néphron. Il s'agit par conséquent d'une **diurèse osmotique** (Lullmann et Mohr, 2006 ; Zhao et al., 2009).

L'administration de l'extrait des écorces de *Fraxinus angustifolia* par voie intra-gastrique (200 mg/kg de poids de rat) a montré une augmentation des volumes urinaires (25%), comparativement au control négatif, mais qui reste inférieur aux deux molécules de référence (furosémide et mannitol).

Nos résultats sont proches de ceux de **Junior et ses collaborateurs (2009)** et **Mekonnen et ses collaborateurs (2010)**, qui ont démontré une capacité d'augmentation du volume d'urine et l'excrétion de sodium, par les extraits de plantes qu'ils ont testé une fraction chromatographique riche en isoquercitine (flavonol) de l'extrait hydroethanolique. De ce fait, on suggère que l'extrait des écorces de *Fraxinus angustifolia* pourrait avoir une activité diurétique osmotique.

III.3. Mesure du pH et conductivité

Les mesures du pH et de la conductivité ont été faites sur les urines fraîches cumulées de 8 heures et 24 heures, et les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau VII : du pH et de la conductivité des urines cumulatives de 8 et 24 heures, des différents lots traités.

Echantillons	n	pH		conductivité	
		8h	24h	8h	24h
Contrôle négatif	30	6,14±0,15	5,98±0,06	11,05±1,35	12,46±0,72
Mannitol	6	7,165±0,19	6,86±0,24	12,44±0,38	14,11±0,78
Extrait de <i>F. angustifolia</i>	6	7,17±0,16	6,14±0,21	12,01±0,61	13,15±1,26
Furosémide	6	6,44±0,21	6,69±0,31	16,16±0,37	11,24±0,85

Le pH des urines cumulatifs varie de $5,98 \pm 0,06$ à $7,17 \pm 0,16$, un pH normal des urines, donc aucun impact des différentes substances utilisées et d'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia*, sur ce paramètre.

La conductivité, de sa part, nous donne une indication indirecte sur la présence d'électrolytes dans les urines. En effet, un effet important est observé avec le lot traité avec le furosémide, notamment dans les urines cumulées de 8 heures, et qui diminue significativement dans les urines de 24 heures. Le mannitol présente une conductivité plus élevée à 24 heures, tandis que l'extrait éthanolique de *F.angustifolia*, la valeur est modérément supérieure au control négatif.

Ces valeurs nous donne une idée sur une concentration d'électrolyte, qui varie avec la variation du traitement, significativement démontré par la molécule de référence (Furosémide), et qui est en accord avec son action brève et courte, ou la concentration d'électrolytes, excrétée dans les urines, diminue nettement après 24 heures.

III.4. Dosage des électrolytes dans les urines cumulatives de 8 et 24 heures, des différents lots traités

Afin de chercher une possibilité d'explication du type de diurèse, un dosage des électrolytes par spectrométrie à absorption atomique a été réalisé.

Les résultats du dosage des électrolytes (Na^+ , K^+), sont calculés par rapport aux urines cumulées de 8 H et de 24 H, suivant l'administration intra-gastrique de l'eau physiologique (control négatif), de l'extrait des écorces de *Fraxinus angustifolia* et des deux molécules de références sont illustrés dans la figure 18 et exprimés en mM de sodium ou potassium, calculés à partir de courbes d'étalonnages (**Annexes I et II**).

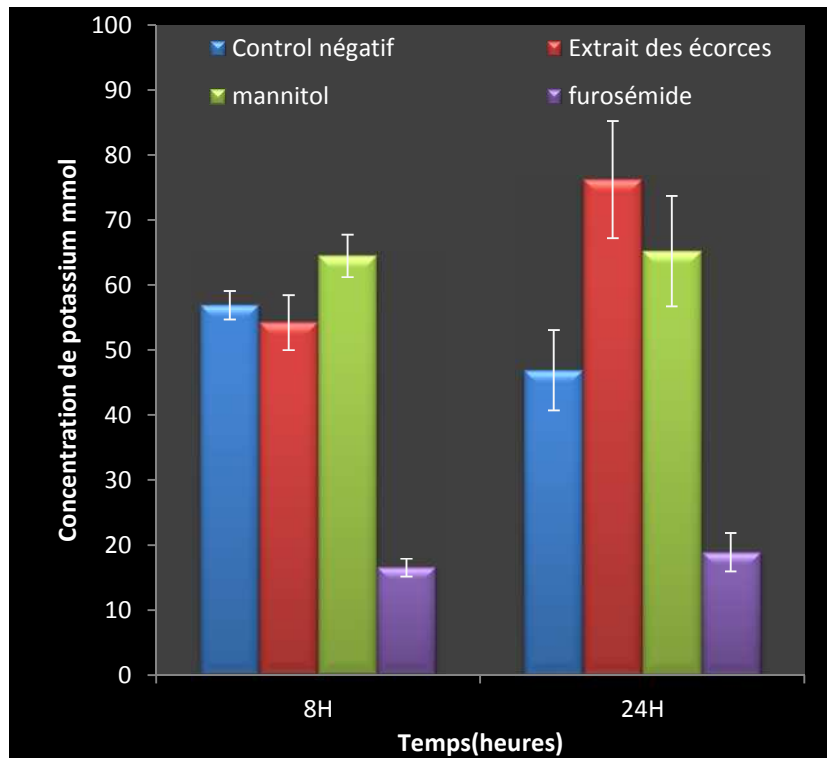


Figure17, a : Concentration en cation potassium (mmol/l), dans les urines des différents lots traités.

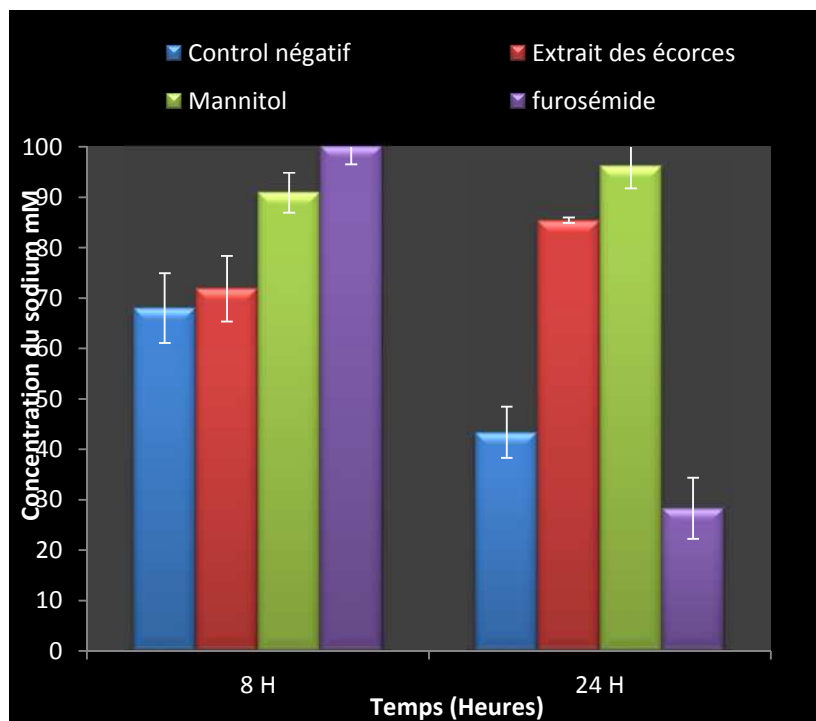


Figure17, b : Concentration en cations sodium (mmol/l), dans les urines des différents lots traités.

La recherche d'une activité diurétique a été démontrée par l'augmentation la sécrétion des ions Na^+ Na^+ (47%), après une injection intra-péritonéale de 20mg/Kg de poids de rat, de furosémide, pendant les quatre premières heures de l'expérience. Alors qu'aucune kaliémie n'a été observée. Ainsi, l'action salidiurétique du furosémide a été confirmé par ces dosages des électrolytes Na^+ et K^+ des urines cumulées de 8 heures.

Nos résultats sont semblable à ceux rapportés par la littérature (**Radhika et al., 2009 ; Freitas et al., 2011**).

Concernant le mannitol, des excréctions significatives du sodium et de potassium ont été observées, démontrant ainsi son effet diurétique osmotique (**Zhao et al., 2009**).

Concernant le dosage des électrolytes à 24h, effectivement pour le furosémide, l'action est clairement achevée, vu que le dosage nous a montré des concentrations inférieures, voir même au dessous du contrôle négatif.

Par ailleurs, le mannitol montre une augmentation significative des ions Na^+ (122%) et peu significative pour le K^+ (13%), à 24 heures, ce qui nous laisse suggérer que son action est toujours en cours et la concentration injectée n'a pas été métabolisée complètement, à 24 heures.

L'extrait éthanolique de *F.angustifolia* a produit une élévation peu significative dans l'excrétion urinaire de Na^+ , à une dose de 200 mg/kg de poids de rat, dans les urines cumulées de 8 heures (5.7%),, par rapport au control négatif, et largement inférieure aux taux exhibés, par le mannitol et le furosémide.

De même, l'excrétion des ions K^+ révélée par l'extrait des écorces de *F angustifolia* est inférieure aux molécules des références. Ce qui nous laisse suggérer que cet extrait ne présente pas d'effet diurétique, à la dose de 200mg/kg de poids de rat, à 8 heures.

Ces résultats sont en accord avec ceux de **Meera et ses collaborateurs (2009)**, qui ont observé une augmentation significative du volume urinaire, sans affecter l'excrétion des électrolytes Na^+ et K^+ , en utilisant un extrait à 500mg/kg de poids de rat.

Cependant le dosage de ces cations dans les urines cumulées de 24 heures, révèle une augmentation des deux électrolytes, ce qui nous laisse suggérer que le métabolisme de l'extrait des écorces de *F.angustifolia* est lent, ce qui a induit à une activité tardive, comparativement aux deux molécules de références et nous laisse prédire, probablement, un effet diurétique osmotique, vu qu'il augmente le volume urinaire et l'excrétion du sodium et potassium, comme le mannitol.

Cet effet diurétique pourrait être lié à la présence de flavonoïdes dans les écorces de *F.angustifolia* qui ont été rapporté à avoir cet effet. En fait plusieurs études ont rapporté que les flavonoïdes comme isoquercétine (flavonol) exerce une activité diurétique (**Junior et al., 2009 ;Mekonnen et al., 2010**).

III.5. Toxicité

Nos résultats ont prouvé que 2g/kg de poids de rat de l'extrait des écorces de *Fraxinus angustifolia* n'ont produit aucun effet toxique, comme démontré par l'absence des signes de toxicité (aucune perte de poids, ni changement de consommation de nourriture) ou de la mortalité chez les animaux, au cours de la période d'étude (14 jours d'observation). En plus, aucun changements macroscopiques concernant les viscères (reins, foie, intestins, ...etc.) des rats traités, comparativement au contrôle négatif.

Ce présent travail consiste à mettre au point une méthode d'étude de l'effet diurétique d'extrait végétal des écorces de *Fraxinus angustifolia*, une plante médicinale locale, traditionnellement utilisée comme diurétique.

Le test diurétique est réalisé sur des rats albinos, par administration intra-gastrique de 200mg/kg de poids de rat d'un extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia*, de 20mg/kg de poids de rat de deux molécules de références, notamment le mannitol et le furosémide (voie intra-péritonéale) et d'eau physiologique pour le control négatif. Les volumes d'urines cumulés sont mesurés, une heure après le traitement et toute les deux heures, pendant 8heures, puis à 24heures.

Le furosémide (diurétique de l'anse) a exhibé une diurèse très importante (70%), durant les premières quatre heures. Le mannitol, de sa part, un diurétique osmotique, agit principalement sur le tubule proximal, a provoqué une augmentation de 45%, du volume urinaire, par rapport au control négatif.

Tandis que l'extrait des écorces de *F. angustifolia* montre une augmentation modéré du volume urinaire cumulatif de 25%.

Le dosage d'électrolytes urinaires (Na^+ , k^+), ont montré l'action courte et brève du furosémide et ont confirmé son action natriurétique et l'absence de toute kaliémie.

L'effet diurétique du mannitol dure jusqu'à 24 heures, avec une excrétion des deux électrolytes, notamment le sodium et le potassium, qui accompagne son action diurétique et révélant ainsi, son effet osmotique sur la diurèse.

Tandis que le dosage des ions Na^+ et K^+ sur les urines cumulatives du lot de rat traité avec l'extrait des écorces de *F.angustifolia*, n'a montré aucun effet significatif à 8 heures (pas d'excrétion de Na et K), alors qu'à 24 heures, une forte élimination des deux électrolytes Na^+ et K^+ , indiquant probablement un effet diuétique dû a un métabolisme lent de l'extrait testé.

En perspectives :

Il est intéressant d'étudier cet effet diurétique, avec d'autre concentration de l'extrait, et de chercher une concentration, à effet diurétique important.

Conclusion

2012

Dosage d'un autre électrolyte Cl^- afin de calculer ses paramètres et de révéler le mode d'action de l'extrait.

Refaire le test de toxicité avec 3 concentration au minimum, et doser d'autre paramètres biochimique (urée créatine), afin de révéler, une certain toxicité au niveau du fois ou rein.

Réaliser des coupes histologiques pour observation microscopique de l'effet de l'extrait.

Abou zeid, A.H. (2002) .stress métabolites from corchorus olitorius L. leaves in réponse to certain stress agents. *Food chemistry*, 76:187-195.

Aissaoui, A.; El-Hilaly , J.; Israili, Z. H.; Lyoussi, B. (2008). Acute diuretic effect of continuous intravenous infusion of an aqueous extract of *Coriandrum sativum* L. in anesthetized rats. *Environmental Health, Faculty of Sciences Dhar El Mehraz, Fez, Morocco Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*, 115: 89–95.

Atmani, D.; Chaher, N.; Berboucha, M.; Ayouni, K.; Lounis, H.; Boudaoud, H.; Debbache, N.; Atmani, DJ. (2009). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 112: 303–309.

Beaux, D.(1991). Etude pharmacologique des propriétés diurétiques Des extraits d'Orthosiphon, de Piloselle, de Sureau noir, de Fenouil doux et de Busserole chez le rat. *Université de Metz, Spécialité pharmacognosie*.

Beloued, A. (2009). Plantes médicinales d'algérie. Dépt de botanique a l'institut national agronomique d'el-harrach-alger. *Office des publication universitaires*, edition : 2(01). 4267(5edition).

Bensettiti, F.; Barbéro, M. (2009). Les frênaies thermophiles à *Fraxinus angustifolia* un habitat d'intérêt communautaire (UE 91B0) du sud de la France. *Service du Patrimoine Naturel, Rapport SPN*, 06 :1-48.

Bernad, B. (1997).Dictionnaire :Plantes et champignons. Edition *ESTEM*, P: 190-345

Bohe, J. (2000). Les médicaments pour traiter l'insuffisance rénale aigue en réanimation. 9 (2) :57-68

Bouزيد,W ; Yahia1,M ; Abdeddaim ,M ; Aberkane, M.C ;Ayachi,A ,(2010), Evaluation de l'activité antioxydant et antimicrobienne des extraits de *l'aubepine monogyne*.

Bursal, E.; Gülçin, I. (2011). Polyphenol contents and in vitro antioxydant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food Research International*.

Calis, I.; Hosny, M.; Lahloub, M. F. (1996). Secoiridoid Glucoside From *Fraxinus Angustifolia*. *Phytochemistry*, 41(6):1557-1562.

Chaaib Kouri, F. (2004). Investigation phytochimique d'une brosse à dents africaine.

Devuyst, O. (2003). Acidose métabolique et insuffisance rénale en réanimation.

Ernst, M.E.; Moser, M.; Marvin Moser, M.D. (2009). Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl JMed*, 361:2153–64.

Fraga, C.G.; Galleano, M.; Verstraeten, S.V.; Oteiza, P. I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine*.

Freitas, P.C.M.; Pucci, L.L. ; Vieira, M.S. ; Lino Jr R.S. ; Oliveirad, C.M.A.; Cunhab, L.C.; Paulae,J.R. ; Valadaresa, M.C. (2011). Diuretic activity and acute oral toxicity of *Palicourea coriacea* (Cham.) K Schum. *Journal of Ethnopharmacology*, 134 : 501–503.

Funck-Brentano, T.; Cohen-Solal, M. (2011). Bone remodeling and diuretic therapy, *Revue du rhumatisme monographies*, 78 : 124–128. Inserm U606, service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Pare, 75010 Paris, France

Galez, Ph , (2011), Mesures Physiques Annecy – MPh2 SE3 ME3 ;51:558.

Gasparotto Junior, A.; Mourão Gasparotto, F.; Aurelio Boffo, M.; Luiz Botelho Lourenco, E.; Élide Alves Stefanello, M.; José Salvador, M.; Da Silva-Santos, J.E. ; Andrade Marques, M. C.; Leite Kassuya, C.A. (2011). Diuretic and potassium-sparing effect of isoquercitrin ,An active flavonoid of *Tropaeolum majus* L. *Journal of Ethnopharmacology* ,134: 210–215.

Grazula, M.; Budzisz, E. (2009). Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones. *Coordination Chemistry Reviews*, 253: 2588–2598.

Guillé , F. (2010). semiologie urologique, *service d'urologie*.

Hosny M. Phytochemistry(1998);47:1569.

Iossifova I, Kostova I, Evstatieva L(1997). *Biochemistry Systeme Ecol ;25:271.*

Ivanovska N, Iossifova T, Kostova I(1996). *Phytother Res;10:555.*

Jayakumar, T., Thomas, P.A.; Geraldine, P. (2009). In-vitro antioxidant activities of an ethanolic extract of the oyster mushroom, *pleurotus ostreatus*. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 10:228-234.

Kernan MR, Amarquaye A, Chen JI, Chan J, Sesin DF, Parkinson N, et al. J Nat Prod (1998);61:564.

Kostova , I.; Iossifova, T. (2007). Chemical components of *Fraxinus* species, *Fitoterapia* 78: 85–106

Kostova I, Dinchev D, Mikhova B, Iossifova T(2000). Phytochemistry ; 53:827

KUTBAY, H. G.; KILINÇ, M.; KANDEMIR, Ali. (1998). Phytosociological and Ecological Structure of *Fraxinus Angustifolia* Subsp. *oxycarpa* Forests in the Central Black Sea Region. *Tr. J. of Botany*, 22 :157-162.

Laine, E.; Hano, C.; Lamblin, F. (2007). Les lignanes phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus. *Phytothérapie*, 5: 121–128.

lamotte,P ;campsteyn ,H ;dupont ,L;vermeire,M,(1978), structure cristalline et moléculaire de l'acide furfurylamino-2-chloro-4-sulfamoyl-5 benzoïque, la furosémide .B34,1657-1661.

Laville M,Martin,x.2007 néphrologie urologie masson, paris.262p

Liu, R.; Sun, Q.; Sun, A.; Cui,J. (2005). Isolation and purification of coumarin compounds from *Cortex Fraxinus* by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1072: 195–199.

Lullmann, h. ; mohr, k. (2006). Atlas de poche de pharmacologie, *flammarion médecine-science*, Paris 3ème édition. ch.diurétique : 162-167.

Marieb, E.N. (1999). anatomie et physiologie humaine, 4ème Edition : 973-999. **Meyer B, Schneider W, Elstner EF. 1995** Drug Res;45:174

Meera,R; Devi,P;. Merlin, N.J ;. Kameswari, B.S (2009) diuretic and antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *alternanthera pungens* leaves, *Journal of Herbal Medicine and Toxicology* 3 (2) 35-38 ISSN : 0973-4643

Mekonnen, T.; Urga,K.; Engidawork ,E. (2010). Evaluation of the diuretic and analgesic activities of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* Jacq in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 433–439.

Moulin, B.; peraldi, m.n. (2007). Néphrologie, 3eme edition ; college universitaire des enseignants de néphrologie chapitre I:p18.

Nijveldt, R.J.; Nood, E.V.; Hoorn, D.EC.V.; Boelens, P.G.; Norren, K.V.; Leeuwen, P.AM.V. (2001) .Flavonoids a review of probable mechanisms of action and potential application. *American journal of clinical nutrition*, 74: 418-425.

Nguyen, S, bourouina, R. (2010) manuelle danatomie et de physiologie.In l'appariel urinaire. Lamare, paris pp283-293

Oddo , E; Sajeva , M; Bellini ,E. (2002);Plant Biosysteme 136:29

Presnea,C ;Monge,M ;Mansour,J ;Oprisiu ,R ;Choukroun,G ;Achard,J,M ;Fournier,A , (2007). Thérapeutique diurétique Diuretic-based therapy, *Néphrologie & Thérapeutique* 3 392–426

perlemuter , L. (2008). Guide de thérapeutique. 5eme edition, *Elsevier Masson* : 1159-1171.

perrot , S. (2012). therapeutique pratique 20eme edition .*edition Med-Line* , P536-577.

Pocock, G ; Richards C.D. (2004).physiologie humain masson.Paris 927p

Radhika,B; Begum, Srisailam ,N .K; Reddy, VM(2010),diuretic activity of *Bixa orellana* Linn.laef extracts,*Indian Journal of Natural and Products and nResources*,vol.I(3), 353-355.

Ribéreau-Gayon, P. (1968). Notions générales sur les composés phénoliques. In : Les composés phénoliques des végétaux. *Edition Dunod*, p: 12-27.

Sarafidis, P.A.; Georgianos, P.I.; Lasaridis, A.N. (2010). Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf*, 9:243–57.

Schvenberg, P.-P. (2006) guide des plantes médicinales de la Haute-Savoie et de la Vallée d'Aoste. Paris 38.6

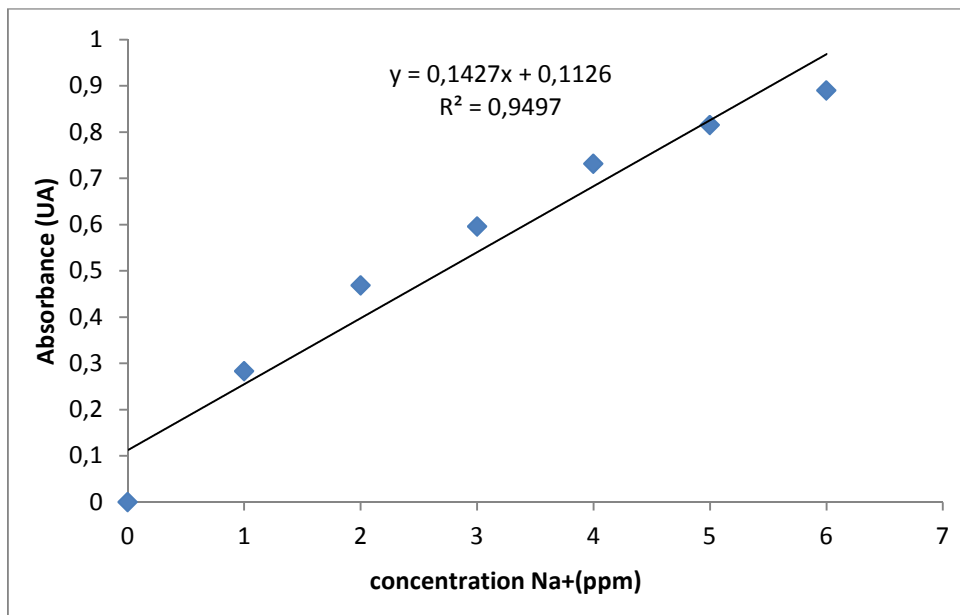
Skerget, M.; Kotnik, P.; Hadolin, M.; Hras, A.R.; Simonic, M and Knez, Z. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Journal of Food Chemistry*, 89: 191-198

Somogyi, A.; Haymann, J.-P. (2007). Néphrologie. *Elsevier Masson*. P60-82.

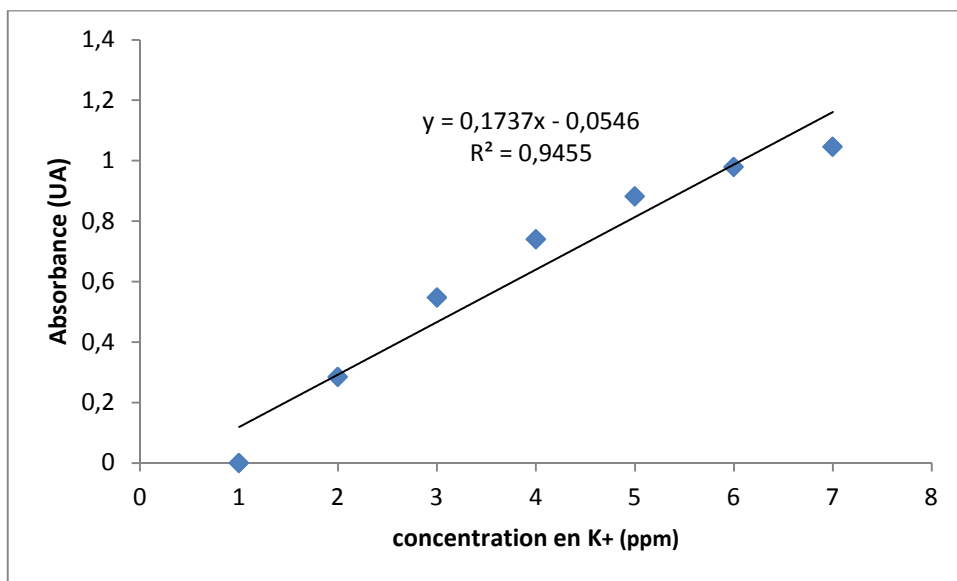
Somogyi, A.; Merian, L.; Brosse, (2008), pharmacologie thérapeutique, *Elsevier Masson SAS*, pp 80-99.

Talbert, M.; Willoque, G.; Geravais, R. (2006). guide pharmaco. édition Larmarrs. P314-326.

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



Annexe I : la courbe d'étalonnage du sodium



Annexes II : La courbe d'etalonnage du potassium

Le rapport Na^+/K^+	8H	24H
Mannitol	1.41	1.47
Furosémide	6.05	1.52
Extrait	1.32	1.12

Tableau I : Le rapport Na^+/K^+ des urine cumulatif de 8 et 24 heures.

Le pourcentage%	8H	24H
Mannitol	45%	33%
Furosémide	70%	54%
Extrait	25%	21%

Tableau II : Le pourcentage d'augmentation des urinaires cumulatifs (8 et 24 heures).

➤ **L'alcalose métabolique**

L'alcalose métabolique est un trouble de l'équilibre acido-basique défini par une hausse du pH dans le secteur extracellulaire plasmatique. Les principales causes d'alcalose sont les contractions du volume extracellulaire, hypertension artérielle, l'expansion volumique...etc.

➤ **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est une augmentation pathologique de la tension artérielle. On parle d'hypertension lorsque la pression systolique est supérieure à 140 millimètres de mercure ou lorsque la pression diastolique est supérieure à 90 millimètres de mercure.

➤ **Insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque (IC) ou défaillance cardiaque correspond à un état dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme.

Cette défaillance peut être le reflet d'une anomalie de la contraction du muscle cardiaque ventriculaire (dysfonction systolique) ou de remplissage (on parle alors de dysfonction diastolique).

➤ **L'aldostérone**

L'aldostérone fait partie des hormones appelées minéralocorticostéroïdes. Elle est sécrétée dans le cortex (c'est-à-dire la partie périphérique) des glandes surrénales (glandes disposées sur les reins) et permet aux reins de réabsorber le sodium, et consécutivement d'éliminer du potassium. Ces deux métaux jouent un rôle de premier plan dans la régulation de la tension artérielle de l'organisme.

➤ **Homéostasie**

L'homéostasie est la capacité que peut avoir un système quelconque (ouvert ou fermé) à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures. L'homéostasie est la maintenance de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme qui doivent rester relativement constants (glycémie, température, taux de sel dans le sang, etc.).

➤ **Hypercalcémie**

Il s'agit d'une accumulation de calcium dans le sang, pouvant être en rapport avec une hyperactivité des glandes parathyroïdes, ainsi appelées parce qu'elles sont situées dans le cou, de part et d'autre de la thyroïde. L'excès de calcium dans le sang, à un taux supérieur à 105 mg/l, définit une hypercalcémie. Elle est le plus souvent en rapport avec la sécrétion excessive d'hormone parathyroïde par l'une des quatre glandes parathyroïdes, mais d'autres causes sont possibles : ingestion massive de calcium, surdosage en vitamine D, défaut d'élimination rénale de calcium, cancers.

➤ **Hyperkaliémie**

L'hyperkaliémie est un désordre hydro-électrolytique défini par un excès de potassium dans le plasma sanguin. Chez l'homme, elle se définit par un taux sanguin de potassium, appelé kaliémie, supérieur à 5 mmol/l. En fonction de son importance et de sa rapidité d'installation, l'hyperkaliémie peut menacer la vie car elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de la conduction cardiaque pouvant aboutir, en l'absence de traitement urgent, à un arrêt cardio-circulatoire.

➤ **Hypokaliémie**

L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,5 millimoles par litre. Il s'agit donc d'un désordre hydro-électrolytique pouvant menacer le pronostic vital par la survenue de troubles du rythme cardiaque, également observés dans l'hyperkaliémie. Des fausses hypokaliémies peuvent être observées d'où une confirmation par un deuxième prélèvement.

Résumé :

Fraxinus angustifolia (oleacées) est utilisée traditionnellement dans le traitement de diverses pathologies telles que l'inflammation. L'activité diurétique de l'extrait éthanolique des écorces de *F.angustifolia* a été évaluée sur des rats albinos, par administration intra-gastrique d'une dose de 200mg/kg de poids de rat et mesure de l'excrétion des urines et des électrolytes (Na^+ et K^+). Le furosémide et le mannitol (20mg/kg), deux diurétiques de synthèse ont été employés comme produits de référence. L'extrait de *F.angustifolia* montre une augmentation modérée des urines, tandis que l'excrétion des ions Na^+ et K^+ ne montre aucun effet significatif, à 8 heures. Alors qu'après 24 heures, l'extrait provoque une augmentation significative d'excrétion de K^+ , suggérant ainsi que *F.angustifolia* possède une activité diurétique. Le test de toxicité aiguë, avec une dose unique de 2000mg/kg, n'a révélé aucune anomalie de comportement, ni de mortalité.

Mots clé : *Fraxinus angustifolia*, diurétique, Na^+ , K^+ .

Abstract:

Fraxinus angustifolia (oleaceae) is used traditionally in the treatment of various pathologies such as inflammation. Diuretic activity of *F.angustifolia* barks ethanolic extract was evaluated on albino rats, by intra-gastric administration at a dose of 200mg/kg of rat weight and a measurement of cumulative water volume and electrolytes (Na^+ and K^+). Furosemide and mannitol (20mg/kg), two synthetic diuretics have been used as reference compounds. *F.angustifolia* extract shows a moderate increase in water volume, while the excretion of the ions Na^+ and K^+ does not show any significant change after 8 hours, whereas after 24 hours, the extract induces significant increase of the excretion of K^+ suggesting a diuretic activity for *F.angustifolia* bark extracts. The acute oral toxicity with a unique dose of 2000mg/kg of the different extracts doesn't show any behavioral abnormalities or mortality.

Key words: *Fraxinus angustifolia*, diuretic, Na^+ , K^+ , toxicity.