République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Cheikh Larbi Tebessi –Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En : Sciences biologiques
Option : Pharmacotoxicologie

Par :
M^elle^. RAHAL Nassima **&** **M^elle^. AISSA Rayen**

Intitulé :

Activité diurétique des extraits aqueux de feuilles de *Marrubium vulgaris : Étude in vivo*

Devant le jury :

M. GASMI Salim	MCA	Université de Tébessa	Président
Mm. TAIB Chahinez	MCB	Université de Tébessa	Rapporteuse
M. BENAICHA Brahim	MCB	Université de Tébessa	Examinateur

Date de soutenance : 10 / 06 / 2025

ملخص

تعتمد العديد من المجتمعات في البلدان النامية على الطب التقليدي كوسيلة رئيسية أو مكملة لعلاج الأمراض المختلفة، خصوصًا اضطرابات الكلى والجهاز البولي. من بين النباتات الطبية المستخدمة، تُعرف نبتة *Marrubium vulgare* باستخدامها التقليدي كمدر للبول، حيث تُستخدم في تحسين إخراج السوائل الزائدة وتقليل احتباس الماء. ومع ذلك، فإن الأدلة العلمية حول هذا التأثير لا تزال محدودة وتتطلب دراسات تجريبية لتأكيد فعاليتها وسلامتها. بناءً على ذلك، تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المدر للبول للمستخلص المائي لأوراق *Marrubium vulgare* بطريقة حية على نموذج حيواني، مما يسهم في دعم الاستخدام التقليدي وتوسيع قاعدة البيانات العلمية حول النباتات الطبية.

أُجريت دراسة لتقييم تأثير المستخلص المائي لأوراق *Marrubium vulgare* على النشاط المدر للبول باستخدام فئران المختبر. تم تقسيم الفئران إلى خمس مجموعات متساوية: مجموعة ضابطة سلبية تلقت الماء المقطر (2 مل/100غ)، مجموعة ضابطة إيجابية تلقت دواء فو وسيميد (10 ملغ/كغ) كمرجع معياري، وثلاث مجموعات معالجة تلقت عن طريق الفم جرعات قدرها 100 مغ/كغ، 200 مغ /كغ و400 مغ/كغ من المستخلص المائي. تم جمع البول وقياس حجمه خلال فترة المتابعة، بالإضافة إلى تحليل تركيزات الشوارد (الصوديوم، البوتاسيوم، الكلوريد) لتقييم التأثيرات النترجية الكاليوريتية للمستخلص.

أظهر المستخلص المائي لنبتة *Marrubium vulgare* تأثيرًا مدرًا للبول ملحوظًا مقارنة بالمجموعة السلبية، مع دلالة إحصائية عالية .($P < 0.05$) .تفوق تأثير المستخلص على تأثير الدواء المرجعي (فوروسيميد) في الجرعة الأولى، وكان قريبًا جدًا منه في الجرعة الثانية، بينما كان أقل نسبيًا في الجرعة الثالثة. كما بينت النتائج زيادة معتبرة في إخراج الصوديوم والكلوريد والبوتاسيوم، مما يدل على وجود تأثير ناتريوريتي وكاليوريتي فعال.

تؤكد هذه النتائج الفعالية المدرّة للبول للمستخلص المائي لأوراق*Marrubium vulgare* ، مما يدعم الاستخدام التقليدي لهذا النبات كخيار طبيعي للعلاج المدر للبول. إضافة إلى ذلك، تبرز النتائج أهمية إجراء المزيد من الدراسات لعزل المركبات النشطة، وتوضيح آلية عملها الجزيئية، مع إجراء تقييمات للسلامة والفعالية على المدى الطويل، مما قد يفتح آفاقًا جديدة لتطوير أدوية نباتية آمنة وفعالة.

الكلمات المفتاحية:

Marrubium vulgare؛ النشاط المدر للبول؛ مستخلص مائي؛ فوروسيميد؛ الشوارد.

Abstract

In many developing countries, traditional medicine is a major alternative or complementary therapy for various diseases, particularly kidney and urinary disorders. Among medicinal plants, *Marrubium vulgare* is traditionally known for its diuretic properties, promoting the elimination of excess fluids and reducing water retention. However, scientific evidence supporting this use remains limited and requires further experimental studies. Therefore, this study aimed to evaluate the in vivo diuretic activity of the aqueous extract of *Marrubium vulgare* leaves using an animal model.

An experimental study was conducted to assess the diuretic effect of the aqueous extract of *Marrubium vulgare* leaves in laboratory mice. Animals were divided into five groups: a negative control group (distilled water, 2 mL/100g), a positive control group treated with furosemide (10 mg/kg), and three groups treated with different doses of the aqueous extract, the experimental groups received oral doses of 100 mg/kg, 200 mg/kg, and 400 mg/kg of the aqueous extract. Total urine volume and electrolyte concentrations (Na^+, K^+, Cl^-) were measured to evaluate the natriuretic and kaliuretic effects.

The aqueous extract of *Marrubium vulgare* exhibited a significant diuretic effect ($p < 0.05$) compared to the negative control. The extract's effect exceeded that of furosemide at the first dose, was comparable at the second dose, and slightly lower at the third dose. A marked increase in the urinary excretion of sodium, chloride, and potassium was also observed.

These findings confirm the diuretic efficacy of the aqueous extract of *Marrubium vulgare* leaves, supporting its traditional use as a natural diuretic agent. The results encourage further investigations to isolate the active compounds, elucidate their mechanisms of action, and evaluate their long-term safety and effectiveness.

Keywords:

Marrubium vulgare; Diuretic activity; Aqueous extract; Furosemide;; Electrolytes.

Résumé

Dans de nombreuses communautés des pays en développement, la médecine traditionnelle constitue une alternative ou un complément important au traitement des maladies, notamment des troubles rénaux et urinaires. Parmi les plantes médicinales utilisées, *Marrubium vulgare* est traditionnellement réputée pour ses propriétés diurétiques, en favorisant l'élimination des liquides en excès et la réduction de la rétention hydrique. Cependant, les preuves scientifiques soutenant cette utilisation sont encore limitées et nécessitent des études expérimentales supplémentaires. Cette étude vise donc à évaluer l'activité diurétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* in vivo sur un modèle animal.

Une étude expérimentale a été menée pour évaluer l'effet diurétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* sur des souris de laboratoire. Les animaux ont été répartis en cinq groupes : un groupe témoin négatif (eau distillée, 2 mL/100g), un groupe témoin positif traité avec le furosémide (10 mg/kg), et trois groupes traités avec différentes doses de l'extrait aqueux ont reçu par voie orale des doses de 100 mg/kg, 200 mg/kg et 400 mg/kg de l'extrait aqueux. Le volume urinaire total a été mesuré, ainsi que les concentrations en électrolytes (Na^+, K^+, Cl^-), pour évaluer les effets natriurétiques et kaliurétiques.

L'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* a montré un effet diurétique significatif ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin négatif. L'effet de l'extrait a surpassé celui du furosémide à la première dose, s'est avéré comparable à la deuxième dose, et légèrement inférieur à la troisième dose. Une augmentation marquée de l'excrétion de sodium, de chlorure et de potassium a également été observée.

Les résultats confirment l'efficacité diurétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare*, soutenant ainsi son utilisation traditionnelle comme agent diurétique naturel. Ces observations encouragent la poursuite des recherches pour isoler les composés actifs, élucider leurs mécanismes d'action et évaluer leur innocuité et efficacité à long terme.

Mots-clés :

Marrubium vulgare ; Activité diurétique ; Extrait aqueux ; Furosémide ; Électrolytes .

Remerciements

Je commence par rendre grâce **à DIEU**, maître des cieux et de terre pour la volonté, le courage et les compétences qu'il m'a données pour la réalisation de ce modeste travail.
Mes plus vifs remerciements et toute ma considération à **M. GASMI Salim**, docteur à l'Université de Cheikh Larbi Tébessi. Qui m'a fait l'honneur de présider le présent jury. Je lui témoigne mes sentiments de considération et de respect.

Ces recherches ont été réalisées sous la direction de **Dr Taib Chahinaz**, nous tenons à l'exprimer toute nos gratitudes pour avoir encadré ce travail, aussi pour nous avoir accordé. Merci pour avoir toujours été disponible pour avoir guidé tout en nous laissant libres dans nos choix. Nous tenons à l'exprimer également infiniment toute nos gratitudes pour les nombreuses heures investies dans la correction du présent manuscrit. Merci pour votre humanisme et votre gentillesse.

J'ai tout le plaisir et l'honneur de la présence de **Dr M. BENAICHA Brahim** Maitre de conférences A au Département de Biologie, Université de Cheikh Larbi Tébessi. Qui a bien voulu accepter d'être membre du jury et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Nous voudrons remercier l'ensemble du personnel du Laboratoire pour leur aide, leur efficacité et leur disponibilité.
Mes amis et collègues, pour avoir simplement été eux-mêmes et pour les moments inoubliables qu'ils nous ont permis de partager.

Dédicaces

À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie Je dédie ce travail :

À mes adorables parents et à ma tante Zouhra et à son époux, mon oncle Sebti, qui ont tous deux joué un rôle fondamental dans ma vie. Leur amour, leur soutien constant, leurs conseils et leurs encouragements m'ont accompagnée à chaque étape de mon parcours. Grâce à leur présence bienveillante, leurs sacrifices et leur foi en moi, j'ai pu avancer avec confiance et persévérance. Ce travail leur est dédié avec toutmon cœur.

À mes frères et sœurs : Sami, Hichem, Khalil, Ishak, Riad, Chadia, Fouzia et Rahaf, dont l'amour inépuisable, le soutien indéfectible et la présence chaleureuse ont été une source précieuse de force et de réconfort tout au long de ce parcours. Leur tendresse et leurs paroles bienveillantes ont illuminé mes moments d'incertitude.

À ma tante Saïda et ma sœur Mariem, pour leur présence, leur affection et leur soutien inestimable.

A mon binôme Rayen, pour les bons moments qu'on a vécu ensemble pour sonamour, soutien tout au long de ce travail.

À mes amies fidèles ,Hadil , Nour et Imane merci d'avoir partagé chaque instant de ce chemin à mes côtés.

À toutes celles et ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont laissé une empreinte sur mon chemin,

je dédie ce modeste travail, fruit de persévérance, de passion et de tant d'espoir.

RAHAL Nassima

Dédicace

À tous ceux qui m'ont aidée, soutenue et cru en moi tout au long de ce parcours, j'adresse ce travail avec une profonde gratitude.

À mon père,

Papa, merci pour ton aide précieuse, pour tous tes efforts et ton amour inconditionnel. Tu es mon pilier, ma vie, et ce que j'ai de plus cher. J'espère avoir pu te rendre fier, comme je suis fière d'être ta fille. Je t'aime énormément.

À ma mère,

Mama, les mots ne suffisent pas pour exprimer toute ma reconnaissance. Je te dédie ce travail comme un gage d'amour et de gratitude pour ta tendresse, ton dévouement et tout ce que tu as fait pour mon bien-être. Tu es mon véritable trésor, et j'espère pouvoir un jour te rendre ne serait-ce qu'une petite partie de ce que tu m'as donné.

À mes frères,

Merci pour votre soutien constant et pour m'avoir toujours traitée comme une princesse. Vous êtes ce que j'ai de plus précieux, et votre présence est un bien inestimable.

À mon amie "M",

Ce mémoire est le fruit de plusieurs années d'efforts et de persévérance, et tu es sans doute la plus belle rencontre que ces années m'aient offerte. Merci pour tout, pour ta présence et pour ton amitié, qui a été une lumière sur mon chemin.

Aissa Rayene

Liste des abréviations et des symboles

%	Pourcentage
(I/R)	Ischémie/Reperfusion
ABTS	Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
ADH	Hormone antidiurétique
ALP	Phosphatase alkaline
ALT	Alanine Aminotransférase
AST	Aspartate Aminotransférase
ATPase	Adénosine triphosphatase
CL	Chlorure (Cl^-)
Cm	Centimeter
CO2	Dioxyde de carbone
DPPH	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle
EAG	Équivalent acide gallique
EQ	Équivalent quercétine
g	Gramme
H	Hydrogène
H2O	Eau
HCO3	Bicarbonate
Hg	Mercure
IAC	Comité d'éthique en recherche (Institutional Animal Care)
IC	Concentration inhibitrice
IV	Intraveineux
K	Potassium
Kg	Kilogramme
L	Litre
LN229	Lignée cellulaire de glioblastome humain
M	Marrubium
mEQ	Milléquivalent
Mg	Magnésium
MIC	Concentration minimale inhibitrice
Ml	Millilitre
Mm	Millimètre
Mmol	Millimole

MN	Micronoyau
Ms	Milliseconde
Na	Sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaK	Pompe sodium-potassium
NaK2Cl	Co-transporteur Sodium-Potassium-Chlorure
OVO	Ovocyte ou œuf (selon contexte)
P	Probabilité (valeur p)
Ph	Potentiel hydrogène
PLC	Chromatographie en phase liquid
RC50	Concentration réduisant 50 % (équivalent à IC_{50})
T88G	Lignée cellulaire de glioblastome humain
TE/g	Équivalents Trolox par gramme
U87	Lignée cellulaire de glioblastome humain
Umol	Micromole (µmol)
uM	Micromolaire (µM)
XVI	Seizième siècle (notation romaine)

Liste des figures

Figures	Page
Figure 01 : Carte de répartition géographique mondiale de la famille des *lamiaceae*	**04**
Figure 02 : Coupe frontale du rein droit	**17**
Figure 03 : Mode d'action des diurétiques de l'anse	**20**
Figure 04 : Mode d'action des diurétiques thiazidiques	**20**
Figure 05 : Adaptation des rats de laboratoire aux conditions expérimental**.**	**30**
Figure 06 : Vue générale de la plante Marrubium vulgare depuis le site étude.	**31**
Figure 07 : Feuilles de *Marrubium vulgare* utilisées dans l'étude, montrant leur aspect après séchage	**31**
Figure 08 : l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare*	**32**
Figure 09 : Un dispositif simple et peu coûteux pour la collecte d'urine de souris	**35**
Figure 10 : Montage des cages individuelles pour collecte d'urine	**35**
Figure 11 : Gavage des rats avec l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* (photo original)	**36**
Figure 12 : Flacons des extraits (100, 200, 400 mg), NaCl et furosémide	**37**
Figure 13 : Récupération des urines des rat	**38**
Figure 14 : évaluation le volume urinaire après 1,5, 3 h et 4.5 heurs.	**42**
Figure 15 : évaluation le volume urinaires totale.	**44**
Figure 16 : Les concentrations des ions sodium chez les groupes traités	**46**
Figure 17 : évaluation de la concentration de poutassume chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide	**47**
Figure 18 : évaluation les concentrations des ions de chlore dans les urines des rats chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide	**48**
Figure 19 : Le potentiel d'hydrogène urinaire	**50**

Liste des tableaux

Tableaux	Page
Tableau 01 : Classification botanique des *Lamiacées*	**4**
Tableau02 : Répartition et distribution du genre *Marrubium* Algérie	**5**
Tableau 03 : Classification botanique de *Marrubium vulgare*	**7**
Tableau 04 : La classification des diurétiques et leurs mécanismes et sites d'action	**18**
Tableau 05: pharmacocinétiques de Furosémide	**23**
Tableau 06 : les teneurs en flavonoïdes, polyphénols et tanins de l'extrait des feuilles de *Marrubium vulgare*	**41**
Tableau 07 : les résultats de l'action et l'activité diurétique des extraits aqueux de M vulgare	**44**
Tableau 08 : Les indices salurétique chez les groupes expérimentaux	**49**

SOMMAIRE

Table des matières

Introduction..... 1

Synthèse bibliographique

chapitre I : Marrubium vulgare

I-Marrubium vulgare 3

I-1 Généralité sur la famille des *lamiacées*.....3

I-1-1 Famille des *Lamiacées*.....3

I-1-2 Distribution des *Lamiacées* dans le monde.....3

I-1-3 Description botanique des *Lamiacées*.....4

I-1-4 Classification botanique des *Lamiacées*.....4

I-2 Généralité sur Le genre *Marrubium* 5

I-2-1 Le genre *Marrubium* 5

I-2-2 Présentation botanique du genre *Marrubuim* 5

I-2-3 Répartition du genre *Marrubium* 5

I-3 Espèce de *Marrubium vulgare*.....6

I-3-1 Présentation de la plante *Marrubium vulgare* 6

I-3-2 Etymologie.....6

I-3-3 Historique et découverte.....6

I-3-4 Répartition géographique.....6

I-3-5 Classification botanique.....7

I-3-6 Description botanique.....7

I-3-7 Composition chimique 8

I-3-8 Formes d'utilisations et posologies 9

I-3-9 Utilisation 9

I-3-10 Contre-indications et effets indésirables 11

I-3-11Toxicité 11

I-4 Activités biologiques.....12

I-4-1 Activité antioxydante 12

I-4-2 Activité antipaludique.....12

I-4-3 Activité larvicide 13

I-4-4 Activité cardioprotectrice contre les lésions d'ischémie-reperfusion.....13

I-4-5 Activité antioedematogénique.....13

I-4-6 Activité gastroprotectrice 14

I-4-7 Activité cytotoxique.....14

I-4-8 Activité hépatoprotectrice.....14

I-4-9 Activité hémostatique.....15

I-4-10 Activité antibactérienne 15

chapitre II : Activité diurétique

II-Activité diurétique..... 16

II-1 Rappel de l anatomie et de physiologie du rein.....16

II-1-1 Lanatomie du rien 16

II-1-2 Physiologie du rein : 17

II-2 La diurèse.....17

II-3 Les diurétiques.....18

II-3-1 Définition 18

II-3-2 La classification et le mécanisme d'action des diurétiques 18

II-4 Les médicaments diurétiques 22

II-4-1 Classification des médicaments diurétiques 22

II-5- Les indications des diurétiques 25

II-5-1 Hypertension artérielle (HTA).....25

II-5-2 Insuffisance rénale.....26

II-5-3 Résorption des œdèmes 26

II-4- Les effets secondaires des diurétiques.....26

Partie pratique 28

I. Matériels 28

I.1. Lieu de l'étude 28

I.2. Objectif de l'étude 28

I.3. Matériel.....28

I.3.1. Equipment et les produit chemique 28

I.3.2. Matériel animal.....29

I.4.Methodes.....32

I.4.1. L'extraction.....32

I.4.2. Rendement d'extraction 32

I.4.3. Caractéristiques organoleptiques des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* 33

I.4.4. Caractérisation et dosage phytochimique.....33

I.4.5. Préparation des montages 34

I.4.6. Protocole d'évaluation de l'activité diurétique.....35

I.4.7. Récupération des urines 37

I.4.8. Évaluation d'excrétion, action et activité diurétique.....37

I.4.9. Réalisation d'ionogramme urinaire 38

I.4.10. Évaluation L'index saluritique et chlurétiqué et kaliurétique 38

I.4.11. Etude statistique 38

II- Résultats 41

II-1 Le rendement d'extraction et les caractéristiques de l'extrait 41

II-2 Dosage phytochimique..... 41

II-3- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire 42

II-3-1- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 1.5 heure chez les rats..... 42

II-3-2- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 3 heure chez les rats..... 43

II-3-3- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 4,5 heures chez les rats 43

II-3-4- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire total chez les rats 44

II-4-L'action et l'activité diurétique des extraits aqueux de M vulgare 44

II-5- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur d'ionogramme urinaire et L'index saluritique..... 45

II-5-1-Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Sodium dans les urines des rats..... 45

II-5-3- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Chlore dans les urines des rats..... 47

II-5-4- L'indice saluritique et chlurétiqué et kaliurétique..... 49

II-6-Effets de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare sur Le potentiel d'hydrogène urinaire 49

III- Discussion 51

Conclusion Générale et perspectives 57

Références bibliographiques 58

Annexe 66

Introduction

Introduction

L'intérêt croissant pour la médecine fondée sur les produits naturels s'inscrit dans une dynamique scientifique visant à valoriser le potentiel thérapeutique des plantes médicinales. La recherche de nouvelles espèces végétales se poursuit, tout comme les études approfondies sur celles utilisées de longue date, dans le but de déterminer leur composition phytochimique et d'évaluer leurs propriétés biologiques ainsi que leurs applications potentielles pour la santé humaine. Une attention particulière est accordée aux sources naturelles de molécules bioactives — telles que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les tanins et les terpénoïdes — en raison de leurs effets préventifs et thérapeutiques significatifs **(Michalak et *al*., 2024).**

Dans ce contexte, l'Algérie manifeste un intérêt soutenu pour la recherche sur les plantes médicinales, notamment celles issues de sa riche biodiversité locale. Cette dynamique vise à promouvoir leur potentiel thérapeutique tout en préservant les savoirs traditionnels qui leur sont associés **(Sofiane et Seridi ., 2023).**

La famille des *Lamiacées (Lamiaceae)* constitue l'une des plus vastes familles de plantes à fleurs, largement répandue à travers le monde. Elle regroupe de nombreuses espèces réputées pour leurs propriétés aromatiques et médicinales, suscitant un intérêt croissant dans les domaines de la recherche pharmacologique et de la médecine traditionnelle **(Dirmenci.,2024)**. Parmi les espèces les plus emblématiques figure *Marrubium vulgare*, communément appelée *marrube blanc*. Il s'agit d'une plante herbacée vivace, originaire des régions méditerranéennes, aujourd'hui naturalisée dans de nombreuses zones tempérées. Appartenant au genre *Marrubium*, elle se distingue par ses tiges quadrangulaires, ses feuilles opposées et pubescentes, ainsi que ses inflorescences caractéristiques. Enracinée dans les pharmacopées traditionnelles, cette espèce suscite un intérêt croissant dans le cadre des recherches ethnobotaniques et phytochimiques **(Gourich et *al.*, 2023).**

Marrubium vulgare possède plusieurs propriétés biologiques notables, notamment des activités antioxydante **(Rezgui et *al.*, 2020),** antipaludique **(Abdussalam et *al*., 2018),** larvicide **(Aouati et Berchit.,2015),** gastroprotectrice **(de Oliveira et *al.*, 2011),** hépatoprotectrice **(Akther et *al*., 2013),** entre autres**.**

L'activité diurétique représente une propriété pharmacologique recherchée dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et de divers troubles rénaux. Les plantes médicinales riches en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les alcaloïdes et les acides phénoliques ont démontré des effets diurétiques notables, souvent médiés par l'inhibition du co-transporteur sodium-potassium-chlorure, entraînant une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium (Manvi et al., 2023). La présence de métabolites secondaires tels que les phénols, flavonoïdes et tanins dans Marrubium vulgare **(Gourich et al., 2023)** nous a amenés à émettre l'hypothèse d'une possible activité diurétique, objet de la présente étude.

Synthése Bibliographique

Chapitre I :

Marrubium vulgare

Revue bibliographique

I-Marrubium vulgare

Le *marrube blanc* est une plante vivace et herbacée appartenant au genre *Marrubium* et à la famille des *Lamiaceae.* Les botanistes l'identifient sous le nom scientifique *Marrubium vulgare*, tandis qu'elle est plus couramment connue sous diverses appellations telles que *marrube blanc*, *marrube* commun, herbe à la Vierge, herbe aux crocs, *marrube vulgaire*, *marrube* des champs, *bonhomme*, *bouenriblé* ou encore *mariblé*.

I-1 Généralité sur la famille des *lamiacées*

I-1-1 Famille des *Lamiacées*

Les *Lamiaceae* sont une famille de plantes appartenant à l'ordre des *Lamiales,* comprenant 236 genres et 7 200 espèces. Cette famille était longtemps connue sous le nom de *Labiatae* (nomen conservandum) ou famille de la menthe, mais en 1820, son nom a été changé en *Lamiaceae* (**Napoli et *al.*, 2020**). La plupart des plantes de cette famille sont partiellement ligneuses, formant des arbustes (très rarement des arbres). C'est la famille des aromatiques utilisées tant en cuisine qu'en parfumerie ou en pharmacie également, comme par exemple la *ballote,* le *basilic*, la *bugle*, l'*hysope*, la *lavande*, la *marjolaine*, la *mélisse*. Il s'agit d'une vaste famille, très typique du monde végétal, et qui possède une importance économique due à la production des huiles essentielles **(Guignard et *al.*, 2001)** et de miel (les miels de *lavande,* et de *romarin* sont réputes). Cette famille est très répandue dans les régions tempérées et surtout méditerranéennes (**Guignard et *al.*, 2001).**

I-1-2 Distribution des *Lamiacées* dans le monde

La Famille des *lamiacées s*ont des plantes de milieux ouverts rarement trouver en forêt tropicale, Se trouvant principalement dans le bassin méditerranéen, Ayant aussi une distribution cosmopolite de régions tempérées à tropicales et cependant absentes dans les régions les plus septentrionales(=Nordique) **(Martin 2014, Brahmi et *al.*,2017)**. (Figure.01)

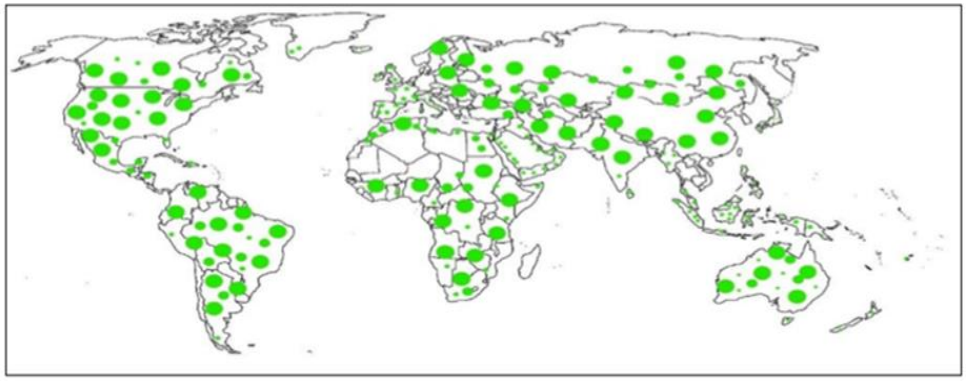


Figure 01 : Carte de répartition géographique mondiale de la famille des *lamiaceae* (en vert) **(perini et prado.,2012)**.

I-1-3 Description botanique des *Lamiacées*

Les *Lamiacées* sont le plus souvent des plantes herbacées, annuelles ou vivaces aromatiques, des sous-arbrisseaux et rarement des arbres ou des lianes. La section des tiges est carrée et les feuilles opposées parfois verticillées. Les fleurs sont généralement bilabiées, à corolle irrégulière, possédant quatre étamines dont deux sont longues et deux sont courtes **(Abedini., 2013)**.

I-1-4 Classification botanique des *Lamiacées*

La place des *lamiacées* dans la classification systématique botanique est la suivante **(Quezel et santa., 1963 ; Guignard.,2001).**

Tableau 01 : Classification botanique des *Lamiacées* selon **(Quezel et santa., 1963 ; Guignard.,2001).**

Embranchement	*Phanérogames*
Sous-embranchement	*Angiospermes*
Classe	*Dicotylédones*
Sous-classe	*Gamopétales*
Série	*Superovariées tétracycliques*
Super ordre	Tubiflorales
Ordre	*Lamiales*
Famille	*Lamiaceae*

I-2 Généralité sur Le genre *Marrubium*

I-2-1 Le genre *Marrubium*

Le genre *Marrubium* comprend environ 75 espèces répandues dans une grande partie du globe l'Europe, la Méditerranée et l'Asie ; 50 espèces poussent sur le pourtour de la Méditerranée **(Greuter et *al.*,1986),** les zones tempérées du continent eurasien et quelques pays d'Amérique Latine **(Rigano et *al.*,2006 ; Meyre et *al.*,2005)**. Le nom *Marrubium* dérive des mots hébreux mar, rob, suc amer (jus amer), en Anglais : Horehound, en Italien : *Marrubbio* **(Bonnier et *al.*, 1909).**

I-2-2 Présentation botanique du genre *Marrubuim*

Le genre *Marrubium* un Arbuste à tiges et face inférieure des feuilles blanches tomenteuses. Les inflorescences sont en glomérules verticillés. Les bractées sont linéaires aigues. Les fleurs sont blanches, munis d'un calice à 10 dents, dont les 5 commissurales plus courtes, toutes terminées en pointe épineuse. En Algérie, il existe 7 espèces du genre *Marrubium* : *Marrubium vulgare*, *M. spinum*, *M. peregrinum*, *M. alysson, M. alyssoides, M. willkommu* et *M. deserti* **(Quezel et Santa.,1963).**

I-2-3 Répartition du genre *Marrubium*

En Algérie on retrouve 6 espèces différentes au sein de ce même genre : *Marrubium vulgare, Marrubium supinum, Marrubium peregrinum, Marrubium alysson, Marrubium alyssoide Pomel* et *Marrubium deser*ti de *Noé* **(Quezel et Santa.,1963).**

Tableau 02 : Répartition et distribution du genre *Marrubiume* Algérie **(Quezel et Santa., 1963).**

Espèce	Abondance	Distribution en Algérie	Répartition
M. vulgare	Très commune	Dans toute l'Algérie	Cosmopolite
M. supinum	Rare	Atlas Saharien oranais et Algérois, hauts plateaux Algérois et Oranais	Bero-Mauritanien
M. peregrinu	Très rare	Atlas Tellien	Euro-Méditerranéen
M. alysson	Très commune	Partout sauf sur le littoral Algero-constantinois	Ibero-Mauritanien
M. alyssoidespomel	Rare	Plaines littorale et Atlas Tellien	Endémique
M. déserti de Noé	Commune	Sahara septentrionale et Central	Sahara

I-3 Espèce de *Marrubium vulgare*

I-3-1 Présentation de la plante *Marrubium vulgare*

Le *Marrube vulgaire* est une Arbuste, d'aspect blanchâtre très rameux, à poils laineux appliqués, a feuilles petites en coin à la base et portant quelque dent au sommet, fleurs en petites glomérules à l'aisselle des paires de feuilles, corolle petite par apport au calice tubuleux, celui-ci s'accroissant considérablement par sa partie supérieure en formant autour du fruit une auréole membraneuse **(Ozenda.,2004)**.

I-3-2 Etymologie

Le nom botanique latin de la plante "*Marrubium*" proviendrait de "*Maria urbs*" une ancienne ville d'Italie. D'autres étymologistes avancent que son origine viendrait de l'hébreu "*Marrob*" désignant un jus amer **(Youssef.,2006)**.

I-3-3 Historique et découverte

En Egypte, le *Marrubium* dérive du « *HORUS* » qui est un dieu égyptien, connu comme la graine d'Horus, considérée dans l'antiquité en Grèce comme étant une plante médicinale et cela depuis Hippocrate **(Bouzourene et Bourkache.,2016).** Le *marrube* blanc était très connu des Grecs et des anciens Arabes **(Youssef.,2006).** Dioscoride ; un médecin, pharmacologue et botaniste grec, préconisait le *marrube blanc* en décoction, pour soigner la toux. *Antonius Castor* (médecin romain qui vécut au Ier siècle) connaissait le *marrube blanc* comme une plante spécifique aux affections de l'appareil respiratoire et *Pline l'Ancien* (écrivain et naturaliste romain du Ier siècle) a énuméré de nombreuses préparations curatives utilisant le *marrube* dans ses écrits. Au Moyen Âge, on employait couramment le *marrube blanc* dans le traitement des mêmes affections que dans l'Antiquité. A cette époque, *Hildegarde de Bingen* (1098- 1179) religieuse bénédictine mystique, compositrice et botaniste, en disait dans ses ouvrages que : « Si on a les entrailles malades et en mauvais état, faire cuire du *marrube* avec du vin et une quantité suffisante de miel ; une fois l'ensemble cuit, conserver dans un pot et boire froid : les entrailles retrouveront la santé ». Pour Jean-*Emmanuel Gilbert* (1741-1814) homme politique et botaniste français, le *marrube blanc* est considéré, dans son livre paru en 1798, "l'Histoire des plantes d'Europe", comme "l'une des meilleures plantes d'Europe **(Bouzourene et Bourkache.,2016).**

I-3-4 Répartition géographique

L'espèce est originaire d'Europe méridionale ; on la trouve à l'état spontané dans les sites abandonnés, surtout en station chaude et ensoleillée **(Volak et**

Stodola.,1983). Le *marrube blanc* depuis longtemps répandu un peu partout dans l'hémisphère Nord, notamment aux Etats-Unis et au Canada où il est naturalisé **(Houdret.,2004)**. Le *Marrube blanc* est une plante qui se trouve Presque dans toute l'Europe, en Asie, et surtout très répandue dans toute l'aire méditerranéenne notamment au Maroc, Tunisie, Libye, Egypte et en Algérie **(Youssef.,2006)**. C'est une espèce nitrophile, qui est habituellement rencontrée au voisinage des habitations, au pied des murs, en bordure des chemins et dans les terrains vagues **(Rombi et Dominique.,2007)**.

I-3-5 Classification botanique

D'après l'APG III la classification complète de *Marrubium vulgare* est donnée comme suit

Tableau 03 : Classification botanique de *Marrubium vulgare* **(Chase et *al.*, 2009).**

Règne	**Plantae**
Embranchement	*Spermatophytes*
Classe	*Magnoliopsida*
Sous-classe	*Asteridae*
Ordre	*Lamiales*
Famille	*Lamialeccae*
Genre	*Marrubium*
Espèce	*Marrubium vulgare*

I-3-6 Description botanique

I-3-6-1 Racine

La racine est simple, ligneuse, garnie de plusieurs fibres **(Youssef.,2006).**

I-3-6-2 Tige

Les tiges du *marrube blanc* peuvent atteindre jusqu'à 50 cm de longueur et 7 mm de largeur ; les jeunes tiges sont recouvertes d'abondants poils duveteux blanchâtres ; les plus âgées sont gris-vert et les poils qui les recouvrent sont moins nombreux **(Rombi et Dominique.,2007).** Elles sont carrées, dressées, robustes et feuillues **(Bouzourene et Bourkache.,2016)**, et sont dites « tétragones » ou quadrangulaires, cotonneuses, blanches et tomenteuses **(Youssef.,2006).**

I-3-6-3 Feuilles

Les feuilles du *marrube blanc* sont opposées et pétiolées, elles sont entières et un peu cordées à la base ; leur forme générale est ovale ou arrondie. Ainsi elles sont

feutrées, cotonneuses, et de couleur blanchâtre **(Youssef.,2006).** Les feuilles du marrube pétiolées ont un limbe mesurant 1,5-4 cm de longueur et 1-3,5 cm de largeur ; elles présentent des bords dentés à crénelés et sont recouvertes de poils blancs, fins et d'aspect vert-gris foncé **(Rombi et Dominique.,2007).** De plus, les feuilles sont gaufrées **(Bouzourene et Bourkache.,2016).**

I-3-6-4 Appareil reproducteur (la fleur)

Les fleurs sont petites et forment des amas danses, axillaires, sessiles et réunies en glomérules à l'aisselle des feuilles **(Rombi et Dominique.,2007)**. Elles rangent de délicats verticilles au long de la tige ; blanches et dotés d'une corolle soyeuse et bilabiées, elles s'épanouissent de la mai avril à la fin aout **(Bouzourene et Bourkache.,2016).**

I-3-6-4-1 Calice

Il est velu et laineux ; possède dix dents inégales et crochues dont cinq, dites commissurales, sont un peu plus courtes et toujours terminées en pointe épineuse **(Youssef.,2006).** Le calice à 5-10 dents et 10 nervures est très poilue à l'intérieur du tube **(Rombi et Dominique.,2007).**

I-3-6-4-2 Corolle

Elle est blanche, bilabiée, la lèvre supérieure est presque plane, entière ou bifide alors que la lèvre inférieure est ouverte et trifide **(Youssef.,2006).**

I-3-6-4-3 Androcée

L'androcée est à quatre étamines qui sont renfermées dans le tube de la corolle **(Youssef.,2006).**

I-3-6-5 Fruit

Les fruits consistent en quatre akènes lisses et glabres murissent en automne ; tout comme les fleurs, ils dégagent un parfum intense, musqué, et ont une saveur amère **(Bouzourene et Bourkache.,2016).** Ainsi qu'il est visible au fond du calice persistant **(Youssef., 2006).**

I-3-7 Composition chimique

On y trouve des diterpènes amers de la série des furanolabdanes et surtout des composés de lactones : *Marrubiine* principalement et son précurseur préfuranique, la prémarrubiine, mais aussi du pérégrinol, du vulgarol, du marrubénol et du marrubiol. Il y a également des Hétérosides flavoniques du quercétol, de la lurtéoline ou de l'apigénine, mais aussi des lactoylflavones, et quelques dérivés de l'acide ursolique. En

outre il y a des tanins spécifiques des *Lamiacées* et dérivés de l'acide hydroxycinnamique (juste à 7%) (Acide cholorogénique, caféique, caféylquinique, mais absence d'acide rosmarinique). Toutefois la présence d'une faible quantité d'huiles essentielles comportant différents composés monotérpéniques (mois de 1% : α-pinène, camphène, lomonène) **(Anton et Bernard.,2003)**

I-3-8 Formes d'utilisations et posologies

La quantité par jour correspond à 4.5g de drogue. La durée du traitement est en moyenne de 2 semaines. - Les tisanes (3 tasses par jour, matin, midi et soir avant les repas) sont préparées à partir d'une infusion de 1,5g de drogue dans 150 ml d'eau bouillante pendant 10 minutes. Les Teinture : 7.5 ml 3 fois par jour, matin, midi et soir avant les repas. Poudre totale cryobroyée : 1 gélule, matin, midi et soir avant les repas. Possible de prendre jusqu'à 5 gélules par jour. Extrait sec : Quantité d'extrait correspondant à 4.5g de drogue par jour. Soit 2 gélules par jour **(Raynaud.,2007).**

I-3-9 Utilisation

1. **Utilisations médicinale**

- Affections respiratoires : Il est un expectorant efficace, utilisé depuis longtemps pour traiter la bronchite, la trachéite, la toux persistante, l'asthme humide et même la tuberculose pulmonaire. Il fluidifie les sécrétions bronchiques et facilite leur évacuation **(Lieughti.,1996).**
- Propriétés digestives : cette plante stimule l'appétit et facilite la digestion. Elle est particulièrement indiquée pour traiter l'inappétence, les douleurs gastriques et la dysenterie. Elle peut être consommée sous forme d'infusion légère ou de poudre**(Lieughti ., 1996).**
- Action sur le Foie et la Vésicule Biliaire : Le *marrube blanc* est traditionnellement employé pour traiter les affections hépatiques, notamment la jaunisse et la paresse de la vésicule biliaire. Dès le XVIe siècle, le médecin hollandais Pierre de Forest le recommandait contre les tumeurs du foie sous forme de jus frais mélangé à du vin ou du miel. De son côté, *Alexandre de Tralles*, au VIe siècle, préconisait l'utilisation de la poudre dans du miel, une méthode toujours valable aujourd'hui pour stimuler l'évacuation de la bile. La dose recommandée est de 6 g par jour **(Lieughti ., 1996).**

- Effets Fébrifuges : Grâce à ses propriétés fébrifuges, le *marrube blanc* a été utilisé autrefois pour traiter les fièvres intermittentes, notamment par les médecins Wauters et Cazin. Plus récemment, en 1914, Garnier et Vannier ont étudié son effet sur la fièvre typhoïde, concluant qu'il contribuait à faire baisser la température, améliorer l'état général du patient et accélérer la guérison **(Lieughti ., 1996).**
- Propriétés Cardiotonique : *Le marrube blanc* possède une action régulatrice sur le muscle cardiaque, le rendant efficace contre l'arythmie extrasystolique**(Lieughti .,1996) .**

2. Utilisations en cosmétiques

- Effet antioxydant et anti-pollution:Le *marrube blanc* protège la peau contre les agressions environnementales, notamment la pollution et les radicaux libres,Il limite l'adhésion des particules polluantes et renforce la barrière cutanée, ce qui en fait un ingrédient clé dans les soins protecteurs **(Clarins.,2024).**La présence de Forsythoside B, un composé phénolique, confère une protection contre le stress oxydatif, aidant ainsi à prévenir le vieillissement prématuré de la peau **(FR3049194A1.,2017).**
- Régulation du sébum et soins des peaux mixtes à grasses: Grâce à ses propriétés astringentes et purifiantes,le *Marrubium vulgare* est utilisé dans des formulations destinées aux peaux grasses et sujettes aux imperfections,car il régule l'excès de sébum et aide à réduire la brillance cutanée **(Aroma Centre.,2024)**, Il contribue à resserrer les pores et à affiner le grain de peau, améliorant ainsi son aspect général **(Bruneton., 1999).**Ses propriétés antibactériennes aident à prévenir les imperfections et à lutter contre l'acné **(FR3049194A1.,2017).**
- Apaisement des peaux sensibles et irritées:Grâce à ses flavonoïdes et ses lactones diterpéniques, il calme les irritations et réduit les rougeurs, ce qui le rend adapté aux peaux sensibles **(Belakhdar.,1997).**Il est utilisé dans des soins apaisants et anti-rougeurs pour améliorer la tolérance cutanée et soulager les inflammations **(*Barnes* et *al.*, 2007).**

- Soins capillaires Renforcement et éclat des cheveux:Le *marrube blanc* est traditionnellement utilisé sous forme de décoction en eau de rinçage pour fortifier les cheveux et leur redonner de l'éclat **(Ait Youcef., 2006),**Il stimule la microcirculation du cuir chevelu, favorisant ainsi la pousse des cheveux et limitant

leur chute **(Belakhdar.,1997).**Intégré dans des shampooings et sérums capillaires, il aide à rééquilibrer les cuirs chevelus gras tout en apportant douceur et légèreté aux cheveux **(Aroma Centre.,2024).**

3. Utilisation traditionnelle:

- L'infusion de *Marrubium vulgare* est utilisée comme antitussif et pour expulser les mucosités. Elle est également employée comme expectorant en cas de toux associée au rhume, ainsi que pour le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques légers, tels que les ballonnements, les flatulences et la perte temporaire d'appétit. *Marrubium vulgare* est l'un des remèdes pectoraux à base de plantes les plus populaires en médecine traditionnelle ; il est utilisé comme tonique amer, expectorant et diurétique, ainsi que pour le traitement de la jaunisse et des menstruations douloureuses. Il est aussi appliqué sur la peau pour traiter les lésions, les ulcères et les plaies. De manière générale, son utilisation caractéristique et la plus répandue dans toutes les médecines traditionnelles concerne le traitement des affections respiratoires et gastro-intestinales. Cependant, dans la tradition tunisienne, cette plante était également utilisée comme agent hypotension, hypoglycémiant et cardiotonique **(Aitbabaa et *al.*, 2024).**

I-3-10 Contre-indications et effets indésirables

On recommande généralement aux femmes enceintes d'éviter le *Marrube blanc* parce que, selon la Commission Européenne, la plante stimulerait l'utérus et pourrait avoir une action abortive. Selon la même source (Commission Européenne) le *Marrube* ne possède jusqu'à présent aucun effet indésirable. Les vertus curatives de l'espèce *Marrubium vulgare* sont sans doute liées à l'existence de certaines substances chimiques dans la totalité de la plante **(Boutelis.,2013).**

I-3-11Toxicité

Toxicité aiguë dans des modèles animaux, en les études sur l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* n'ont révélé aucune toxicité aiguë significative chez des souris suisses mâles à des doses allant jusqu'à 5 g/kg **(Aitbabaa et *al.*, 2024).** En revanche, un mélange de *Marrubium vulgare* et de Dittrichia viscosa n'a pas présenté de toxicité chez le rat pendant une période de 28 jours, même à des doses élevées (**Mssillou et *al.*, 2024).** L'utilisation prolongée par des doses élevées peuvent provoquer des vomissements,

peut exacerber les symptômes chez les personnes souffrant de troubles gastro-intestinaux, ce qui peut entraîner une augmentation des nausées et de l'inconfort, il est mentionné que des études sur des rats ayant reçu des doses allant de 100 à 1000 mg/kg pendant trois semaines n'ont montré aucun signe de toxicité aiguë. Cependant, l'extrait hydroalcoolique a entraîné une diminution des paramètres hématologiques et des effets abortifs chez les rats enceintes **(Al-Snafi et *al*., 2021).**

I-4 Activités biologiques

I-4-1 Activité antioxydante

Le déséquilibre des processus homéostatiques entre les oxydants et les anti-oxydants dans l'organisme, qui est causé par les radicaux libres, conduit au stress oxydatif. Le stress oxydatif est considéré comme la principale cause du vieillissement et d'une grande variété des maladies humaines, telles que les cancers, le diabète, les troubles neurodégénératifs, l'athérosclérose, l'ischémie cérébrale etc. Les antioxydants sont des substances qui retardent, empêchent ou inhibent de manière significative les dommages oxydatifs causés aux molécules cibles **(Lee et *al*., 2020).** Les propriétés antioxydantes in vitro des extraits méthanoliques de *M. vulgare* ont été déterminées en utilisant le test de piégeage des radicaux libres DPPH (2,2-diphényl-1picrylhydrazyl) et les résultats ont révélé une forte activité avec la valeur de la concentration inhibitrice demi-maximale (IC50) de 8,24-12,42 µg/ml. Le test de photo chimiluminescence (PLC), évaluant l'activité antioxydante du composé en présence du radical anion superoxyde, espèces réactives de l'oxygène (ROS), également générées dans le corps humain, a déterminé le fort effet antioxydant des extraits de méthanol et d'acétone de *M. vulgare* (261,41 et 272,90 µmol TE/g respectivement) **(Rezgui et *al*., 2020).**

I-4-2 Activité antipaludique

L'extrait éthanolique des feuilles de *Marrubium vulgare* a démontré une activité antipaludique chez les souris infectées par Plasmodium berghei-berghei, sensible à la chloroquine. Aux doses testées (75, 150 et 300 mg/kg), l'extrait a montré un effet curatif significatif avec un taux de clairance parasitaire de 60%, 58% et 64% respectivement, ainsi qu'un effet suppressif important avec une inhibition de 66%, 71% et 73%. Cependant, l'effet prophylactique était plus faible, avec une protection chimique de 19%, 24% et 23%. De plus, l'extrait a prolongé la survie des souris traitées jusqu'à 22 jours, contre 11 jours pour le groupe témoin négatif **(Umar et *al*., 2018).**

I-4-3 Activité larvicide

L'extrait de la plante *Marrubium vulgare* a démontré une efficacité contre les larves du quatrième stade du moustique Culex pipiens. Les résultats ont indiqué une sensibilité des larves à cet extrait, sensibilité qui augmente avec la durée d'exposition. Le taux de mortalité le plus élevé était de 94% à une concentration de 900 mg/l après 72 heures d'exposition, comparé à 59% pour la même concentration et durée. La valeur de la CL50 de l'extrait était de 668 mg/l après 72 heures d'exposition. Ces résultats suggèrent que cet extrait pourrait être utilisé comme alternative aux insecticides chimiques nocifs pour l'environnement, étant donné sa relative innocuité pour d'autres organismes vivants **(Aouati et Berchit., 2015).**

I-4-4 Activité cardioprotectrice contre les lésions d'ischémie-reperfusion

L'étude a montré que la fraction aqueuse de l'extrait hydroalcoolique de *Marrubium vulgare* possède un effet cardioprotecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion (I/R). L'évaluation a été réalisée à l'aide de la méthode Langendorff sur des cœurs isolés de rats Wistar. L'extrait a montré une activité antioxydante (RC50 = 47 µg/ml) et une teneur élevée en polyphénols (6,05 g équivalent acide gallique) et flavonoïdes (36,13 mg équivalent quercétine pour 100 g de matière végétale sèche). À 40 µg/ml, l'extrait a réduit significativement la taille de l'infarctus et atténué les arythmies durant les 30 premières minutes de reperfusion, tandis que toutes les doses ont diminué le nombre total d'extrasystoles ventriculaires pendant l'ischémie. Ces résultats confirment le potentiel de l'extrait comme agent naturel protecteur du cœur contre les dommages induits par l'ischémie-reperfusion **(Garjani et *al*,2016).**

I-4-5 Activité antioedematogénique

L'étude a montré que le *marrubiine*, principal constituant actif de *Marrubium vulgare*, possède une activité anti-œdémateuse significative. L'effet a été évalué sur la perméabilité microvasculaire des oreilles de souris, où le composé a montré une inhibition dose-dépendante de l'extravasation induite par divers agents inflammatoires.

- À 13,84 mg/kg, le *marrubiine* a réduit l'œdème induit par l'histamine de 73,7%.
- À 18,82 mg/kg, il a diminué l'inflammation causée par la bradykinine de 70,0%.
- À 13,61 mg/kg, il a inhibé l'œdème dû au carraghénane de 63,0%.

Dans le modèle d'œdème allergique induit par OVO, une dose de 100 mg/kg a réduit significativement l'enflure de 67,6 ± 4%. Ces résultats indiquent que le *marrubiine* agit comme un inhibiteur non spécifique de l'extravasation microvasculaire induite par les médiateurs inflammatoires, renforçant ainsi son potentiel en tant qu'agent anti-inflammatoire naturel **(Stulzer et *al.*, 2006).**

I-4-6 Activité gastroprotectrice

L'étude a montré que l'extrait méthanolique de *Marrubium vulgare* et son composé actif, le *marrubiine*, possèdent une activité gastroprotectrice et antiulcéreuse. Dans le modèle d'ulcères induits par l'éthanol, l'extrait à 50 et 100 mg/kg a réduit la taille des ulcères de 49,31% et 74,31%, respectivement, comparé à l'oméprazole (79,86%). Dans le modèle d'ulcères induits par l'indométhacine, les pourcentages d'inhibition des ulcères étaient 50,32%, 66,24% et 82,17% aux doses 25, 50 et 100 mg/kg, respectivement, contre 67,52% pour la cimétidine. *Le marrubiine* (25 mg/kg) a montré un effet significatif dans la réduction des ulcères, accompagné d'une augmentation du ph gastrique et de la production de mucus protecteur. Ce mécanisme de protection est attribué à l'activation de l'oxyde nitrique et des groupements sulfhydriles endogènes, soulignant ainsi le potentiel du marrubiine en tant qu'agent gastroprotecteur naturel **(de Oliveira et *al.*,2011).**

I-4-7 Activité cytotoxique

Une étude a révélé que l'extrait méthanolique des parties aériennes *de Marrubium vulgare.* Contient 48,97 ± 0,82 mg d'acide gallique par gramme, indiquant une teneur élevée en composés phénoliques totaux. L'activité antioxydante a été évaluée en utilisant les méthodes ABTS et DPPH, montrant une activité modérée avec des valeurs de 1,33 et 2,08 respectivement. De plus, l'activité cytotoxique a été testée sur trois lignées cellulaires de glioblastome multiforme (U87, LN229 et T98G), où l'extrait a montré des effets cytotoxiques significatifs avec des IC50 de 270,3 µM, 343,9 µM et 336,6 µM respectivement. Une réduction de la viabilité cellulaire de 69,9% (p=0,0081) et 71% (p=0,0028) a été observée dans les cellules U87 et LN229 traitées avec *M. vulgare* respectivement **(Okur et *al.*, 2019).**

I-4-8 Activité hépatoprotectrice

Une étude a démontré que l'extrait méthanolique de *Marrubium vulgare* possède des propriétés hépatoprotectrices contre la toxicité du paracétamol chez les rats Wistar. La toxicité hépatique a été induite par l'administration orale de paracétamol à une dose

de 2 g/kg pendant 7 jours. Les rats ont été traités avec des doses de 100 et 200 mg/kg/jour d'extrait méthanolique de la plante par voie orale pendant 7 jours. Les résultats ont montré que l'extrait a permis de rétablir les niveaux des paramètres biochimiques sériques (ALT, AST, ALP, albumine, bilirubine totale et triglycérides) à des niveaux presque normaux, indiquant un effet hépatoprotecteur **(Akther et *al* ,2013).**

I-4-9 Activité hémostatique

L'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* présente une activité hémostatique, régulant la coagulation sanguine à une dose de 16,55 ± 0,03 mg équivalent catéchine/100 g MS. Il est riche en composés phénoliques et flavonoïdes (175 ± 0,80 mg EAG/100 g et 23,86 ± 0,36 mg EQ/100 g), lui conférant des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. De plus, l'étude a révélé un effet anticoagulant, suggérant une utilisation potentielle pour prévenir les thromboses **(GHEDADBA et *al*.,2014).**

I-4-10 Activité antibactérienne

L'huile essentielle et l'extrait éthanolique de *Marrubium vulgare* possèdent des propriétés antibactériennes, avec une concentration minimale inhibitrice (MIC) de 2,5 mg/ml contre Staphylococcus aureus résistant aux antibiotiques. L'huile essentielle contient 31 composants, dont les principaux sont γ-Eudesmol (11%), Germacrene (10%), β-Citronellol (8%), renforçant son activité antimicrobienne. Ces résultats confirment l'utilisation traditionnelle de cette plante comme agent antibactérien naturel, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour évaluer ses applications thérapeutiques **(Bokaeian et *al*.,2013).**

Chapitre II :

Activité diurétique

II-Activité diurétique

II-1 Rappel de Anatomie et physiologie du rein

Les reins sont deux organes en forme de haricot situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau de la région lombaire. Chaque rein mesure environ 11 à 12 cm de long chez l'adulte et joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique de l'organisme **(Marieb et Hoehn.,2019).**

II-1-1 Anatomie du rien

Sur le plan anatomique, chaque rein est entouré d'une capsule fibreuse et se compose de deux zones principales : le cortex (la partie externe) et la médulla (la partie interne). La médulla est constituée de pyramides rénales, qui se drainent dans les calices, puis dans le bassinet avant d'acheminer l'urine vers l'uretère. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron, responsable de la filtration du sang et de la formation de l'urine **(Marieb et Hoehn.,2019).**

II-1-1-1 Externe

Les reins, au nombre de deux, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, ils s'étendent de la 12ème vertèbre dorsale à la 3ème vertèbre lombaire. Un rein adulte mesure en moyenne 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur et pèse environ 150 g (**Uyen.,2010*)***. Les reins sont de couleur rouge-brun foncé en raison de l'abondante présence de vaisseaux sanguins. Le rein droit est légèrement plus bas que le rein gauche, en raison de la présence du foie **(Mombazet.,2010 ; Yassine.,2012)**. Le rein est entouré par trois capsules :

- La capsule fibreuse agit comme une barrière contre les infections provenant des régions avoisinantes.
- La capsule adipeuse fixe le rein à la paroi postérieure et le protège contre les coups.
- Le fascia rénal est une couche de tissu conjonctif qui entoure le rein et la glande surrénale et qui ancre ces deux organes aux structures voisines **(Forest et Martin.,2007)**.

Le rein comporte un bord latéral concave sur lequel s'implantent l'artère rénale, la veine rénale, des fibres nerveuses et l'uretère au niveau d'une ouverture appelée le hile (**Yassine, 2012**).

II-1-1-2 Interne

Une coupe frontale du rein révèle deux régions distinctes : une zone superficielle rougeâtre, à texture lisse appelé cortex rénal et une zone profonde, brun rougeâtre, appelé médulle rénale. La médulle est constituée de 8 à18 pyramides rénaux de forme conique et ensemble, le cortex rénal et les pyramides rénaux constituent le parenchyme (la partie fonctionnelle) du rein **(Forest et Martin.,2007).** Le parenchyme contient environ un million de structures microscopiques appelées néphrons. L'urine produite par les néphrons se jette dans des conduits plus larges, les tubes rénaux droits qui débouchent sur des structures appelées calices rénaux. De là l'urine se jette dans une grande cavité appelé bassinet ou pelvis rénal, et s'écoule dans l'uretère pour se rendre jusqu'à la vessie **(Moro.,2010 ;Kam et Huguet., 2010).** Le hile s'élargit à l'intérieur du rein pour former une cavité appelée sinus rénal, qui contient une partie du bassinet, les calices et des ramifications des nerfs et des vaisseaux sanguins rénaux. Du tissu adipeux contribue à stabiliser ces structures dans le sinus rénal **(Davis.,1981)** (Figure 02).

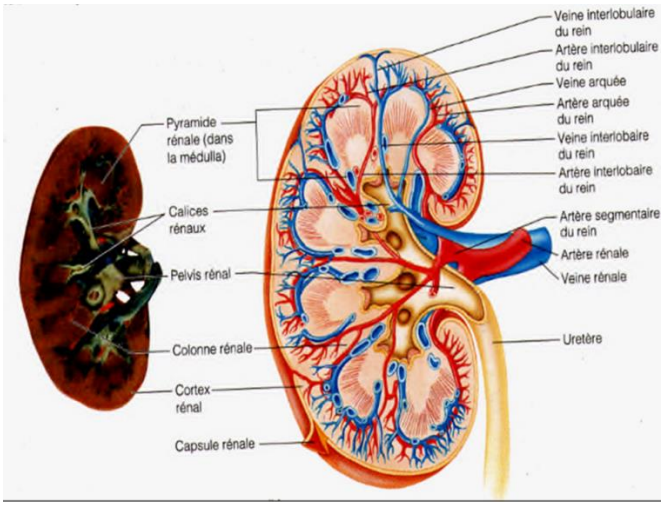


Figure 02 : Coupe frontale du rein droit **(Forest et Martin., 2007).**

II-1-2 Physiologie du rein :

Le rein est un organe complexe essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il est doué de plusieurs fonctions : il est responsable de la formation de l'urine et de l'excrétion des déchets, on parle de fonction exocrine, mais il agit également comme une glande endocrine **(Mombazet.,2010).**

II-2 La diurèse

Le mot diurèse est en fait une contraction de "*dia*-", à travers, et "*oûron*", urine. Il s'agit donc de la mesure de la quantité des urines émise 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).** Celle-ci est sous le contrôle des deux principales hormones : l'ADH et l'aldostérone **(Beaux.,1991)**. La diurèse est l'augmentation d'urine et peut avoir les causes suivantes :

- **La diurèse aqueuse :** une diminution de l'osmolarité du plasma et/ou une augmentation du volume sanguin réduisent le taux d'ADH, ce qui conduit à une excrétion d'eau dite libre.
- **La diurèse osmotique :** apparaît lorsque des substances non réabsorbables sont filtrées dans le tubule, fixent l'eau et l'éliminant ensuite avec elles **(Silbernagl et Despopoulos., 2001).**
- **Les médicaments diurétiques :** ont pour propriété d'augmenter le volume des urines. Le plus souvent, ils augmentent l'excrétion de sodiums, mais aussi l'excrétion d'eau libre (**Briet et Boutouyrie., 2009).**

II-3 Les diurétiques

II-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 **(Seldin et Giebisch.,1997 ; Okusa et Ellison.,2008 ; Donald et Warkentin., 2011).**

II-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 entrainant deux phénomènes l'inhibition et la réabsorption du sodium

Tableau 04 : La classification des diurétiques et leurs mécanismes ct sites d'action **(Jentzer et *al.*, 2010).**

Les classes	Mécanisme d'action	Site d'action
Diurétiques thiazidiques	Inhiber la réabsorption de Na+ par la Na+ /Cl- symporteur	Tubes contournés distaux
Diurétiques de l'anse	Inhibe le symporteur Na+ -K-2CI	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
Diurétiques osmotiques	Favoriser la diurèse osmotique	Tubule proximal, banche Descendante
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Inhiber la sécrétion de H+ la promotion résultante de Na+ et K+ excrétion	Tubule proximal

II-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 **(**Figure 03). 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 Na+/K+/2Cl- 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 (**Alexandre et *al*., 2009).**

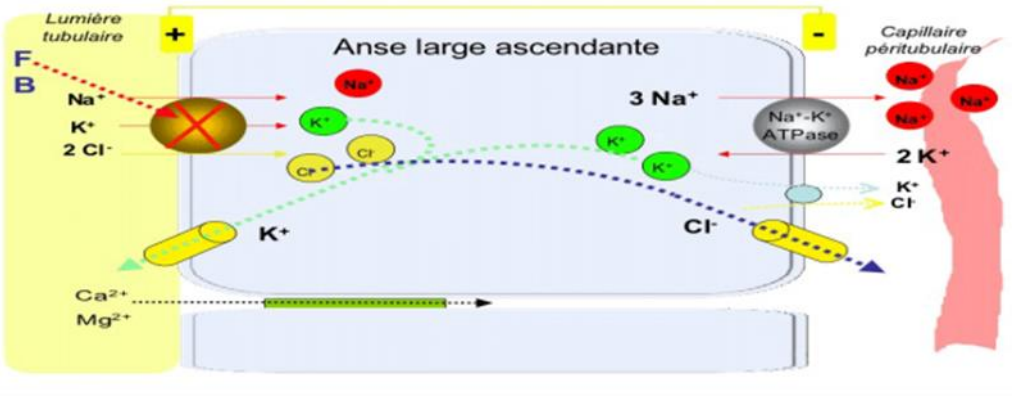


Figure 03 : Mode d'action des diurétiques de l'anse **(Moulin., 2010).**

II-3-2-2 Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques agissent sur le tube contourné distal et inhibent le symporteur chlorure de sodium ce qui conduit à une rétention d'eau dans l'urine (Figure 04)**.** Le besoin fréquent d'uriner est dû 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 dû à un effet vasodilatateur inconnu qui diminue la pression artérielle en diminuant la résistance à un diurétique **(Prud'homme.,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 (**Beaufils., 2010).**

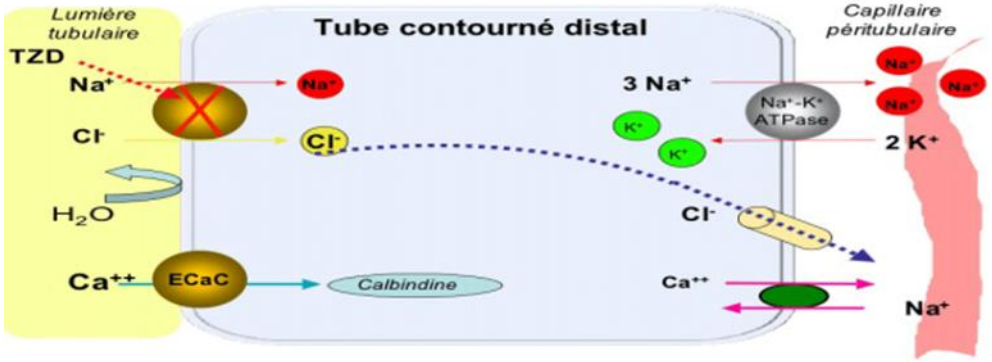


Figure 04 : Mode d'action des diurétiques thiazidiques **(Moulin., 2010)**

II-3-2-3 Diurétiques épargneurs de potassium

Les diurétiques épargneurs de potassium sont aussi appelés diurétiques distaux en raison de leur site 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 et Foucras ., 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 (**Casenave et Foucras ., 2005).**

II-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 se 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–, HCO3 – 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.,2009)**. 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).**

II-2-5 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

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

luminale et cellulaire, résultant. Il ya kaliurèse substantielle, bien que l'hypokaliémie soit 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 HCO3 Limitant par le fait natriurèse. La plupart des diurétiques ont une activité de l'anhydrase carbonique **(Barbey *et al.*, 2004 ; Clarkson et *al.*,2011).**

II-4 Les médicaments diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments incontournables dans la prise en charge de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale chronique. Tous les diurétiques ont pour but de favoriser l'élimination du sodium (Na^+) du compartiment vasculaire vers les urines. La conséquence de cette élimination de Na^+ est une élimination d'eau se faisant dans le même sens, c'est-à-dire du compartiment vasculaire vers les urines **(Caruba et Jaccoulet.,2018).**

II-4-1 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 hypokaliémies et les diurétiques hyperkaliémies.

II-4-1-1 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)**.

II-4-1-1-1 Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse tel que, « Bumétanide =Burinex® », « Furosémide=Lasilix® », « Pirétanide=Eurélix® » agissent essentiellement en bloquant le cotransporteur NaK2Cl 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 Na+ –K+ –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).**

Tableau 05 : pharmacocinétiques de Furosémide **(ANSM. 2021).**

Médicament	Biodisponibilité	Tmax	Liaison aux protéines plasmatiques	Demi-vie d'élimination
Furosémide	Environ 43 à 69 % par voie orale	Environ 1 à 2 heures après administration orale	Entre 91 et 99 %.	Environ 50 minutes à 2 heures, pouvant être prolongée en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque

II-4-1-1-2 Les diurétiques thiazidiques

Et apparentés Les thizideset apparentés tel que, « l'Hydrochlorothiazide=[HCTZ]=Esidrex », « Chlortalidone=Hygroton », « Xipamide=Lumitens =Chronexan » et « Indapamide=Fludex ® » 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).**

II-4-1-2 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 ; James et Lewis., 2023)**.

II-4-1-2-1 Les anti-aldostérones

Les anti-aldesterones tel que, la « Spironolactone=Aldactone® » et « Canréonate de potassiium=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 **(Waeber., 2006).**

II-4-1-2-2 Les non antagonistes de l'aldostérone

Les non antagonistes de l'aldostérone tel que, « Amiloride=Modamide® » et « Triamtérène=Teriam® », à action tubulaire directe, agissent sur la membrane du tube contourné distal entraînant une inhibition de l'entrée du sodium. Ils agissent également avec un deuxième type de co-transporteur sodique (Na+ /protons) qui maintient le pH et l'osmolarité intracellulaire **(Beaux, 1991 ; Presne et *al*., 2007).**

II-4-1-1-3 Les diurétiques moins utilisés en clinique

II-4-1-1-3-1 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-4-1-1-3-2 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'œdème 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'œdème cérébral **(Archer et *al*.,1995)**

II-5- Les indications des diurétiques

Les diurétiques sont indiqués principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque congestive, aux maladies rénales, et à la cirrhose hépatique **(Brunton et *al*.,2018).**

II-5-1 Hypertension artérielle (HTA)

Un sujet adulte est considéré hypertendu si sa pression artérielle est supérieure ou égale à 140/90 mm Hg quel que soit son âge **(Hanon et *al.*, 2004).** Les diurétiques sont un des piliers du traitement de l'hypertension essentielle. Malgré leur ancienneté, ils restent un maillon important du traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque **(Briet et Boutouyrie.,2009).** Dans l'hypertension artérielle, le traitement diurétique de choix est l'association d'un thiazide à faible dose et d'un épargneur de potassium**. (Presne et *al*, 2007).** Ces médicaments réduisent la pression diastolique et

systolique chez la majorité des patients hypertendus. Ainsi ce sont les médicaments anti-hypertensifs les plus efficaces **(Shah et *al*., 2004).**

II-5-2 Insuffisance rénale

C'est une diminution ou un arrêt de la filtration glomérulaire au point que la fonction rénale ne peut plus maintenir l'homéostasie de l'organisme **(Forest et Martin., 2007)**. Les diurétiques sont souvent utilisés pour augmenter le volume urinaire dans le cas des patients qui souffre ou à risque d'insuffisance rénale **(Schetz., 2004).**

Les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité et sont licites chez un patient ayant une insuffisance rénale sévère. Il faut augmenter les doses du furosémide et de bumétamide, proportionnellement au degré de l'insuffisance rénale **(Presne et *al*., 2007)**. Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale. Ces diurétiques exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère **(Ernst et Moser., 2009).**

II-5-3 Résorption des œdèmes

L'œdème se définit comme une accumulation excessive de liquide d'origine endogène dans le compartiment extravasculaire **(Rousselot., 2004)**. Les diurétiques sont très utiles et toujours indiqués en cas d'œdème périphérique. Après leurs administrations, le volume du liquide décroit par suite de l'augmentation de l'élimination rénale d'eau et de sel. Ainsi ces médicaments luttent efficacement contre les œdèmes **(Montani et *al*., 2004)**. Le furosémide est très efficace dans la résorption des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique ou rénale **(Berkó et *al*.,2002).**

II-4- Les effets secondaires des diurétiques

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

- **Hypokaliémie :** 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*., 1977).**

- **L'hyperglycémie :** 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).**
- **Carcinome cellulaire rénal :** 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*., 1977).**

Matériels et Méthodes

Partie pratique

I. Matériels

I.1. Lieu de l'étude

- L'extraction des plantes et l'étude phytochimique ont été réalisées au sein des laboratoires pédagogiques de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Cheikh Larbi Tébessa -Tébessa.
- L'évaluation de l'activité diurétique de *Marrubium* vulgare a été effectuée à l'animalerie de la même université.
- Les dosages de l'ionogramme urinaire ont été réalisés dans un laboratoire d'analyses médicales relevant de la wilaya de Tébessa.

I.2. Objectif de l'étude

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'effet diurétique in vivo de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* chez le rat Wistar. Dans ce cadre, il s'agira tout d'abord de comparer l'activité diurétique de cet extrait à celle d'un diurétique de référence tel que le furosémide, afin de situer son efficacité relative. L'étude portera également sur l'analyse des paramètres urinaires, notamment le volume urinaire ainsi que la concentration des ions sodium (Na^+), potassium (K^+) et chlorure (Cl^-), et l'indices salurétique , afin de mieux comprendre le profil d'action de la plante. Enfin, une attention particulière sera accordée à la détermination de la dose efficace minimale capable d'induire une diurèse significative.

I.3. Matériel

I.3.1. Equipment et les produit chemique

L'ensemble des équipements et instruments suivants a été mobilisé pour mener à bien les différentes étapes expérimentales de cette étude :

- Balance électronique
- Mortier et pilon
- Tamis (maille fine)
- Erlenmeyers et béchers
- Ballons à fond rond
- Entonnoirs

- Filtres à papier (ou gaze stérile)
- Bain-marie
- Agitateur magnétique
- Éprouvettes graduées
- Pipettes graduées
- Cages métaboliques pour les rats
- Sonde de gavage
- Tubes à essai et portoirs
- Glacière ou réfrigérateur,
- Ionogramme automatique,
- PH-mètres

Les produits chimiques suivants ont été utilisés pour la préparation des solutions, la réalisation des tests expérimentaux et les analyses urinaires**:**

- L'eau distillée
- Solution saline physiologique (NaCl 0.9%)
- Furosémide (Furozal 40 mg)
- Réactifs pour ionogramme urinaire : Réactif pour le dosage du sodium (Na^+), Réactif pour le potassium (K^+), Réactif pour le chlore (Cl^-).
- Tampons et solutions standards

I.3.2. Matériel animal

Les animaux expérimentaux utilisés dans cette étude sont des rates provenant de l'Institut Pasteur d'Alger. À leur arrivée, elles présentaient un âge compris entre 4 et 6 semaines et un poids variant de 130 à 180 g. Les animaux ont été hébergés dans des cages en polyéthylène grillagées, chacune étiquetée avec le numéro du lot, le type de traitement administré ainsi que les dates des différentes expérimentations. Les cages étaient garnies de litière en copeaux de bois, renouvelée quotidiennement afin d'assurer des conditions d'hygiène optimales. Durant toute la période d'acclimatation et des essais, les rats ont bénéficié d'un accès libre à l'eau potable et à une alimentation standardisée.

I.3.2.1. Conditions environnementales

Les conditions environnementales des animaux ont été conformes aux recommandations du Guide for the Care and Use of Laboratory Animals **(National Research Council, 2011).** Durant toute la durée de l'expérimentation, les animaux ont été maintenus dans une salle à température contrôlée (22 ± 2 °C), avec une humidité relative de 55 % ± 10 % et un cycle lumière/obscurité de 12 heures/12 heures. Ces conditions ont été strictement respectées afin d'assurer le bien-être des animaux et de garantir la fiabilité des résultats expérimentaux.



Figure 05 : Adaptation des rats de laboratoire aux conditions expérimental.

Tableau 06 : composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (ONAB)

Matière alimentaire	Quantité d'aliment en g\kg	Pourcentage (%)
Mais	**620**	**62**
Soja	**260**	**26**
Phosphate	**16**	**1.6**
Calcaire	**09**	**0.9**
Cellulose	**10**	**1.0**
Minéraux	**10**	**1.0**
Vitamines	**10**	**1.0**

I.3.3. Matériel végétal

L'étude a porté sur la partie aérienne (les feuilles) de *Marrubium vulgare*. La plante a été récoltée en novembre 2024, à Bir El-Ater, dans la wilaya de Tebessa, par une journée ensoleillée. Cette région (figure 06) a été choisie en raison de son climat semi-aride et de son sol aride, propices à la croissance des plantes médicinales résistantes à la sécheresse, offrant ainsi un environnement naturel favorable à cette espèce.

La localisation géographique de Bir El-Ater est la suivante : latitude 34.7485° N, longitude 8.05796° E (34° 44′ 55″ N, 8° 3′ 29″ E).



Figure 06 : Vue générale de la plante *Marrubium vulgare* depuis le site étude (Bir el-Ater).

Les feuilles ont été soigneusement lavées puis mises à sécher à l'ombre, à température ambiante, dans un endroit bien aéré pendant 30 jours. Une fois séchées, les feuilles (figure 07) ont été stockées dans des sacs en papier, à température ambiante, protégées de l'humidité et de la lumière, jusqu'à leur utilisation



Figure 07 : Feuilles de *Marrubium vulgare* utilisées dans l'étude, montrant leur aspect après séchage (original).

I.4.Methodes

I.4.1. L'extraction

L'extrait a été préparé à partir des feuilles séchées de *Marrubium vulgare*. Cette méthode d'extraction a été réalisée selon le protocole décrit par **Benjumea et al (2005)**, avec quelques modifications. Ainsi, 17 g de poudre de *Marrubium vulgare* séchée ont été ajoutées à 150 ml d'eau distillée. Le mélange a été porté à ébullition pendant 30 minutes (décoction), puis laissé refroidir à température ambiante. Ensuite, la solution a été filtrée à l'aide de papier filtre Whatman n°1. Le filtrat obtenu (figure 08) a été lyophilisé afin de récupérer l'extrait sec, lequel a été conservé dans des flacons hermétiques, à l'abri de la lumière et de l'humidité jusqu'à son utilisation.

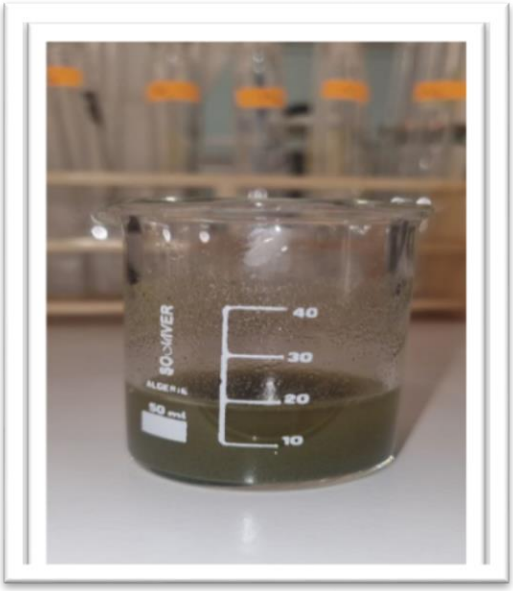


Figure 08 : l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* (décoction).

I.4.2. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction mesure l'efficacité du processus d'extraction des composés bioactifs à partir de matières premières. Un rendement élevé permet de maximiser la récupération des principes actifs tout en réduisant les coûts et l'utilisation de solvants, le rendement d'extraction a été déterminé en utilisant la formule suivante **(Azwanida, 2015)** :

$$rendement\ d'extractuon\ (\%) = \frac{masse\ de\ l'extrait\ obtenu}{masse\ de\ materiel\ sec} \times 100$$

I.4.3. Caractéristiques organoleptiques des extraits aqueux de *Marrubium vulgare*

Les caractéristiques organoleptiques de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* ont été évaluées en fonction de plusieurs propriétés sensorielles, telles que la couleur, l'odeur, le goût et la texture.

I.4.4. Caractérisation et dosage phytochimique

Les dosages des flavonoïdes totaux, des tanins condensés et des polyphénols totaux présents dans l'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare ont été réalisés en suivant le protocole décrit par **Kouamé et al. (2021)**, avec quelques modifications. Ces analyses permettent de quantifier les principales familles de composés phénoliques impliquées dans les activités biologiques des plantes, notamment leur potentiel diurétique.

- **Dosage des polyphénols totaux**

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué selon la méthode de Folin-Ciocalteu. Un volume de 30 µL d'extrait a été mélangé avec 2,5 mL de réactif de Folin-Ciocalteu dilué au 1/10^{e}. Après incubation pendant 2 minutes à température ambiante (27 ± 3 °C), 2 mL d'une solution de carbonate de sodium (75 g/L) ont été ajoutés. Le mélange a été incubé à 50 °C pendant 15 minutes. L'absorbance a été mesurée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Le blanc était constitué de 4 mL de la solution de carbonate de sodium et 5 mL du réactif Folin-Ciocalteu dilué au 1/10^{e}. L'acide gallique a été utilisé comme standard, et les résultats sont exprimés en mg équivalent acide gallique par gramme d'extrait sec (mg EAG/g).

- **Dosage des flavonoïdes totaux**

Pour la détermination des flavonoïdes totaux, 2,5 mL de l'extrait aqueux ont été mélangés à 0,75 mL d'une solution de nitrite de sodium à 5 % (m/v), puis à 0,75 mL de chlorure de sodium à 10 % (m/v). Après 5 minutes d'incubation, 5 mL d'une solution de soude à 1 M ont été ajoutés. L'absorbance du mélange a été mesurée à 510 nm. Le blanc contenait les mêmes volumes de réactifs, sans extrait. La quercétine a été utilisée comme standard, et les résultats sont exprimés en mg équivalent quercétine par gramme d'extrait sec (mg EQ/g).

- **Dosage des tanins condensés**

Le dosage des tanins a été réalisé à l'aide de la réaction vanilline-acide chlorhydrique. Un volume de 50 µL d'extrait a été mélangé avec 1,5 mL de solution de vanilline à 4 % (préparée dans le méthanol), suivi d'une agitation vigoureuse. Ensuite, 750 µL d'acide chlorhydrique concentré ont été ajoutés. Le mélange a été incubé pendant 20 minutes à température ambiante, puis l'absorbance a été mesurée à 550 nm. Le blanc contenait uniquement la solution de vanilline à 4 %. L'acide tannique a été utilisé comme standard, et les résultats sont exprimés en mg équivalent acide tannique par gramme d'extrait sec (mg EAT/g).

I.4.5. Préparation des montages

Afin d'assurer une collecte fiable et quantitative de l'urine, une méthode personnalisée de collecte a été conçue et réalisée manuellement, en s'inspirant des principes de fonctionnement des cages métaboliques décrits par **Kurien et al. (2004)**. Ce dispositif artisanal (figure 09) permet de séparer efficacement les urines des fèces, tout en réduisant le stress des animaux et en assurant la propreté des échantillons.

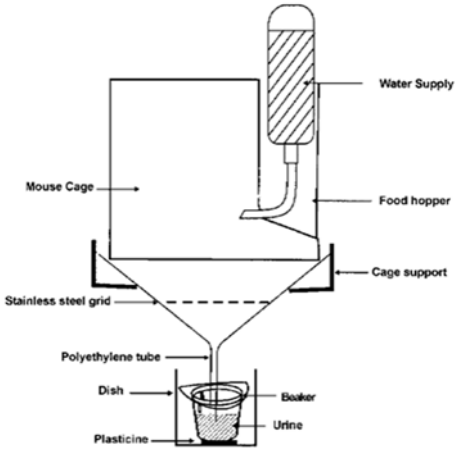


Figure 09 : Un dispositif simple et peu coûteux pour la collecte d'urine de souris (**Kurien et al. 2004**).

Le montage (figure 10) consiste en une structure en plastique et grillage inoxydable, avec un entonnoir fixé sous la cage et un récipient collecteur. L'animal est placé individuellement dans cette cage modifiée pendant la durée de collecte (4 heures et 30 minutes).



Figure 10 : Montage des cages individuelles pour collecte d'urine (photo originale).

I.4.6. Protocole d'évaluation de l'activité diurétique

Le protocole de cette étude a été élaboré sur la base d'un modèle standardisé précédemment utilisé par le laboratoire de la Faculté de Pharmacie de l'Université d'Addis-Abeba (Éthiopie), tel que décrit par **Abdu et Alebachew (2024).** Les rats ont été pesés puis marqués au niveau de leurs queues avec des traits horizontaux, chaque trait correspondant à un numéro spécifique. Vingt-cinq rats ont été répartis aléatoirement en cinq groupes, comprenant chacun cinq animaux.

Avant le début de l'expérimentation, une période de sept jours d'acclimatation a été observée, au cours de laquelle les rats ont été hébergés individuellement dans des cages métaboliques pour permettre la collecte séparée et précise des urines et des fèces. Les rats ont été mises à jeun la nuit précédant l'expérience, tout en ayant un accès libre à l'eau.

Afin d'assurer une homogénéité des conditions, tous les rats ont reçu par voie orale (figure10) une charge hydrosodée uniforme consistant en une solution saline isotonique (NaCl 0,9 %) à raison de 0,15 mL/10 g de poids corporel.



Figure 11 : Gavage des rats avec l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* (photo original).

Ensuite, les groupes expérimentaux ont reçu par voie orale des doses de 100 mg/kg, 200 mg/kg et 400 mg/kg de l'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare (figure 11). Le groupe témoin négatif a reçu de l'eau distillée, tandis que le groupe témoin positif a été traité par voie orale avec du furosémide (10 mg/kg).



Figure 12 : Flacons des extraits (100, 200, 400 mg), NaCl et furosémide (photo originel).

<u>Les groupes expérimentaux sont traités comme ce suit :</u>

- **Lot N°01 (groupe témoin négatif) :** les rats reçoivent de Nacl 0,9%par voie orale, servant de groupe de référence.
- **Lot N°02 :** les rats reçoivent une dose quotidienne de 100 mg/kg d'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare par voie orale.

- **Lot N°03 :** les rats reçoivent une dose quotidienne de 200 mg/kg d'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare par voie orale.
- **Lot N°04 :** les rats reçoivent une dose quotidienne de 400 mg/kg d'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare par voie orale.
- **Lot N°05 (groupe témoin positif) :** les rats reçoivent 10 mg/kg/jour de furosémide dissous dans de Nacl 0,9%, administré par voie orale.

L'activité diurétique a été évaluée en suivant la méthode décrite par Abdu et Alebachew (2024), avec quelques adaptations mineures. Le volume d'urine excrété a été mesuré toutes les heures pendant une période de quatre heures et demie, et l'urine totale recueillie a été conservée à -20 °C pour des analyses ultérieures.

I.4.7. Récupération des urines

Les urines ont été récupérées à l'aide de cages individuelles adaptées pour permettre la collecte propre et précise des échantillons. Chaque rat a été placé dans une cage pendant 4 heures et 30 minutes, et les échantillons d'urine ont été collectés dans des tube appropriés pour une analyse ultérieure. Cette méthode est une adaptation de la technique de collecte décrite par **Kurien et al. (2004).** (Figure 12)

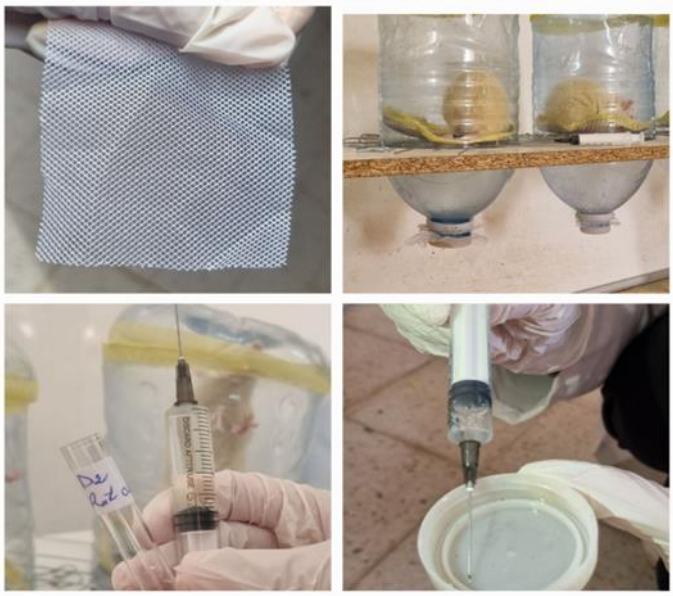


Figure 13 : Récupération des urines des rat. (Photo original)

I.4.8. Évaluation d'excrétion, action et activité diurétique

Les paramètres suivants : l'excrétion urinaire, l'action diurétique et l'activité diurétique ont été calculés à l'aide des formules ci-dessous. Ces paramètres permettent

d'évaluer l'effet diurétique des extraits de *Marrubium vulgare*. La méthode de calcul décrite par **Abdu and Alebachew. (2024).**

- Excrétion urinaire = (Volume urinaire total / Volume total de liquide administré) × 100 %
- Action diurétique = (Excrétion urinaire du groupe traité / Excrétion urinaire du groupe témoin) × 100 %
- Activité diurétique = (Action diurétique du médicament testé / Action diurétique du médicament standard) × 100 %

I.4.9. Réalisation d'ionogramme urinaire

La teneur en électrolytes sodium, potassium et chlorure de l'urine a été déterminée à l'aide d'un analyseur biochimique roche cobas c 501

I.4.10. Évaluation L'index saluritique et chlurétiqué et kaliurétique

Les formules utilisées pour calculer les indices relatifs au sodium (Na^+), potassium (K^+) et chlorure (Cl^-), ainsi qu'une explication pour chaque indice ont été proposées par **(Gadge et Jalalpure 2011).**

1. Indice natriurétique (pour le sodium) :

- Na urinaire (traité) \ Na urinaire (témoin) = Indice saluretique

Cet indice représente le rapport de la concentration du sodium dans l'urine du groupe traité par rapport au groupe témoin. Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation de l'excrétion du sodium (effet diurétique).

2. Indice kaliurétique (pour le potassium) :

- K urinaire (traite) \K urinaire (témoin) = Indice Kaliuretique

Cet indice représente le rapport de la concentration du potassium dans l'urine du groupe traité par rapport au groupe témoin. Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation de l'excrétion du potassium.

3. Indice chlorurétique (pour le chlorure) :

- CL urinaire (traite) \CL urinaire (témoin) = Indice Chloruretique

Cet indice représente le rapport de la concentration du chlorure dans l'urine du groupe traité par rapport au groupe témoin. Une valeur supérieure à 1 indique une augmentation de l'excrétion du chlorure.

I.4.11. Etude statistique

Les résultats obtenus ont représenté par des histogrammes et des tableaux. Elles sont présentes sous forme (moyenne plus/moins Ecart type) .On a déterminé les paramètres statistiques pour chaque lot expérimental. Les données ont été analysées par l'analyse de la variance avec un facteur de risque α égale à 5 % ; un seuil de signification moins que 5 % est considéré comme significatif .

Les résultats des groupes traités sont comparés par rapport aux témoins par le test de Dunette, alors qu'entre elles sont comparés par le test de Tukey. Ces calculs ont été effectués à l'aide de logiciel MINITAB 19.01.

Résultats

II- Résultats

II-1 Le rendement d'extraction et les caractéristiques de l'extrait

Le rendement d'extraction aqueuse des feuilles de Marrubium vulgare a été évalué à **9,41 %,** en se basant sur un poids initial de 17 g de matière végétale sèche ayant donné 1,6 g d'extrait sec.

Les caractéristiques de l'extrait sont :

1 .Couleur: L'extrait aqueux présentait une couleur vert clair, ce qui est typique des extraits contenant des composés solubles dans l'eau comme les flavonoïdes et autres éléments végétaux.

2 .Odeur: L'odeur était légère et herbacée, avec des notes florales subtiles, suggérant la présence de composés aromatiques et d'huiles essentielles dans l'extrait.

3 .Goût: Le goût de l'extrait aqueux était légèrement amer, ce qui est commun dans les extraits de plantes médicinales en raison des flavonoïdes et autres composés bioactifs qui contribuent à l'amertume.

4 .Texture: La texture de l'extrait aqueux était fluide et non visqueuse, facilitant ainsi son ingestion.

II-2 Dosage phytochimique

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 06, où les teneurs en flavonoïdes, polyphénols et tanins de l'extrait des feuilles de Marrubium vulgare sont indiquées. Les données montrent la concentration respective de chaque composant dans l'extrait les teneurs en flavonoïdes totaux de l'extrait des feuilles de *Marrubium vulgare* est 3.539±0.6406, suivée par Teneur de tanins 135.444±16.5095, puis Teneur de polyphénols 17,1145±5,002.

Tableau 06 : les teneurs en flavonoïdes, polyphénols et tanins de l'extrait des feuilles de *Marrubium vulgare*

Teneur de tanins	135.444±16.5095
Teneur de flavonoïdes	3.539±0.6406
Teneur de polyphénols	17,1145±5,002

II-3- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire

Les résultats concernant le volume urinaire mesuré après 1,5 , 3 h et 4.5 heurs sont présentés dans la figure 16 .

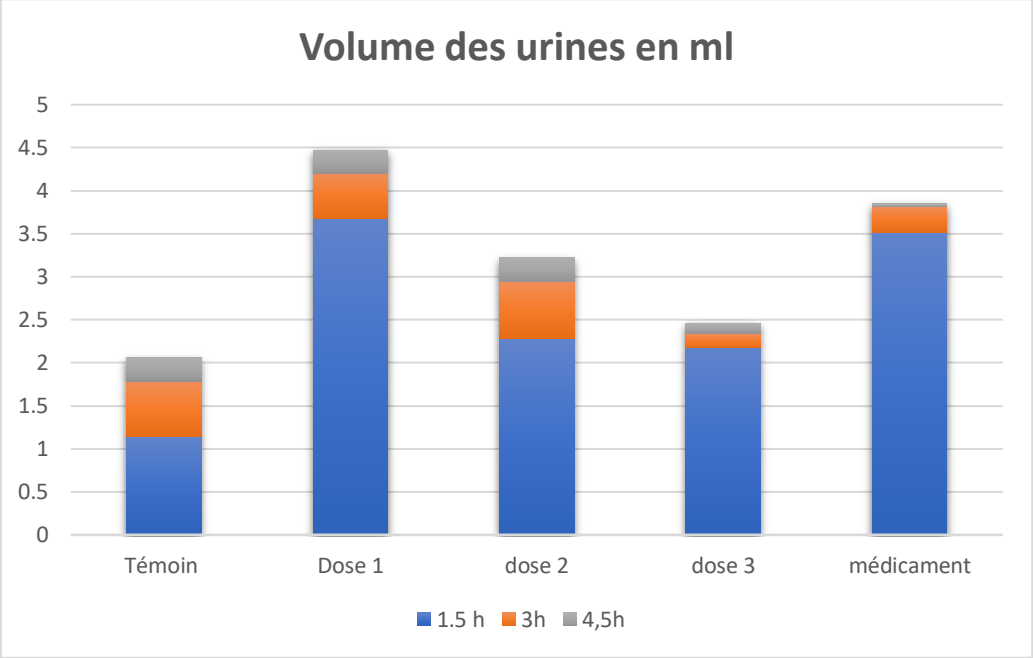


Figure 14 : évaluation le volume urinaire après 1,5, 3 h et 4.5 heurs **3**.

II-3-1- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 1.5 heure chez les rats

Les résultats du volume urinaire après 1.5 heur sont présentés dans cette figure 16 .Une augmentation notable du volume urinaire a été observée chez les rats traités avec la dose 1 (100 mg/kg). Cette réponse initiale suggère un effet diurétique précoce de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare à faible dose.

Le test de Dunnett: a mis en évidence une augmentation hautement significative du volume urinaire chez les rats traités par la dose 1 par rapport au groupe témoin, avec une valeur de p = 0,004 et Le groupe traité par le furosémide à 10 mg/kg a également montré une augmentation hautement significative du volume par rapport au témoin, avec un p = 0,007. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les rats ayant reçu la dose 2 (200 mg/kg ; p = 0,292) ni la dose 3 (400 mg/kg ; p = 0,366).

Le test de Tukey:aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes expérimentaux : dose 1 vs dose 2 (p = 265), dose 1 vs dose 3 (p = 0,208), dose 1 vs furosémide (p = 0,999), ainsi que dans les autres comparaisons : dose 2 vs 3 (p = 1.000), dose 2 vs furosémide (p = 0,376), dose 3 vs furosémide (p = 0,304). Toutes les valeurs de p sont supérieur à (p > 0,05) .

II-3-2- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 3 heure chez les rats

Les résultats du volume urinaire après 3 heures sont présentés dans la figure 16 . Contrairement à l'effet observé à 1,5 heure, aucune augmentation notable du volume urinaire n'a été enregistrée chez les groupes traités, toutes doses confondues, par rapport au groupe témoin.

Le test de Dunnett:n'a révélé aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses de 100 mg/kg (p = 0,970) ou 200 mg/kg (p = 1,000) et de 400 mg/kg (p=0.217), ni avec le groupe traité par le furosémide (p = 0,495).

Le test de Tukey :aucune différence significative entre les groupes expérimentaux qui est (p > 0,05).

II-3-3- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire en 4,5 heures chez les rats

Les résultats du volume urinaire après 4,5 heures sont illustrés dans la figure 16.À cette échéance, les volumes urinaires mesurés chez les rat traités par l'extrait aqueux de Marrubium vulgare ne montrent pas de variations marquées par rapport au groupe témoin, quelle que soit la dose administrée.

Le test de Dunnett :n'a révélé aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes expérimentaux. Les valeurs de p obtenues sont les suivantes : dose 1 (100 mg/kg ; p = 1,000), dose 2 (200 mg/kg ; p = 1,000), dose 3 (400 mg/kg ; p= 0.709) et le furosémide (p = 0,352).

Le test de Tukey :confirme cette tendance, en ne mettant en évidence aucune différence statistique entre les groupes.

II-3-4- Effets de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur le volume urinaire total chez les rats

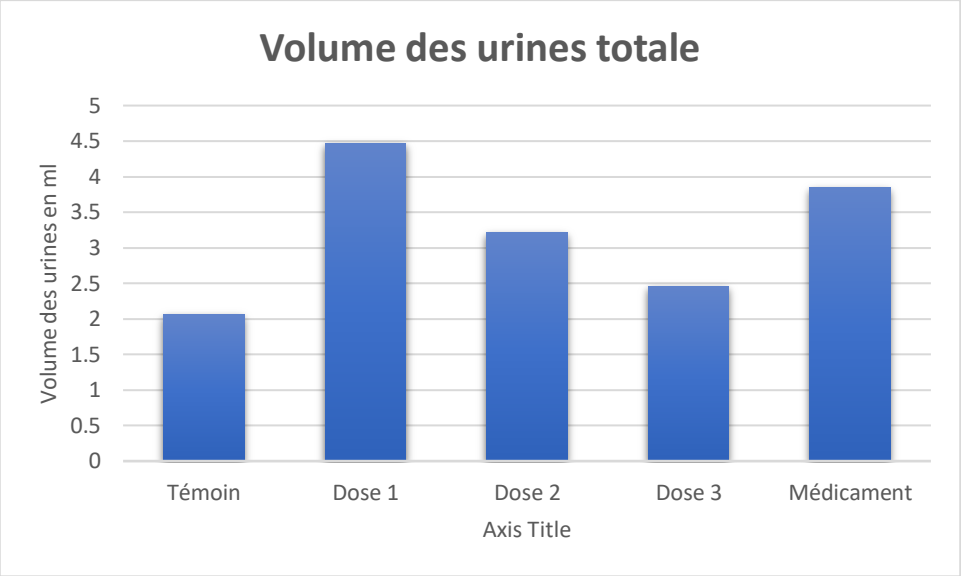


Figure 15 : évaluation le volume urinaire totale

Le test de Dunnett :une augmentation significative du volume urinaire chez les rats traités par la dose 1 par rapport au groupe témoin, avec une valeur de p = 0.033 ,En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe témoin et les rats ayant reçu la dose 2 p = 0,470 ; dose 3 p = 0,970 ; et le groupe traité par le furosémide 10 mg/kg) p = 0,143.

Le test de Tukey :confirme ces observations. Aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes expérimentaux .Toutes les valeurs de p sont largement supérieures à 0,05, ce qui confirme l'absence de signification statistique.

II-4-L'action et l'activité diurétique des extraits aqueux de M vulgare

L'action et l'activité diurétique des extraits aqueux de M vulgare, sont présentées dans le tableau 08 Les résultats ont montré une variation de l'excrétion urinaire entre les différents groupes expérimentaux. La dose 1 a enregistré la valeur la plus élevée avec 1,57843 ± 0,65984, suivie par la dose 2 (1,21474 ± 0,74389) puis la dose 3 (0,7372 ± 0,29445), comparativement au groupe témoin qui a présenté une excrétion moyenne de 0,6622 ± 0,25997. Concernant l'action diurétique, la dose 1 a également montré l'effet le plus marqué (2,16), dépassant celui du médicament de référence (1,86) et du groupe témoin (1). Pour

l'activité diurétique, la dose 1 a présenté la valeur la plus élevée (1,16), suivie de la dose 2 (0,83) et de la dose 3 (0,63), tandis que le médicament a été pris comme référence (1) et le témoin a montré une activité de (0,53). Ces résultats indiquent que la dose 1 possède une activité diurétique supérieure à celle du médicament standard.

Tableau 07 : les résultats de L'action et l'activité diurétique des extraits aqueux de M vulgare

Groupe expérimentale	**Excrétion urinaire**	**Action diurétique**	**Activité diurétique**
Témoin	**0,6622** 0,25979742+-	**1**	**0,53**
Dose 1	**1,57843** 0,65984427+-	**2,16**	**1,16**
Dose 2	**1,21474** 0,74389531+-	**1,56**	**0,83**
Dose 3	**0,7372** 0,29445492+-	**1,19**	**0,63**
Medicament	**1,42** 0,2696133+-	**1,86**	**1**

II-5- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur d'ionogramme urinaire et L'index saluritique

II-5-1-Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Sodium dans les urines des rats

Les concentrations des ions sodium chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, ainsi que chez le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide, sont présentées dans la figure 13. Les valeurs sont exprimées en moyennes ± Ecartype, n = 5.

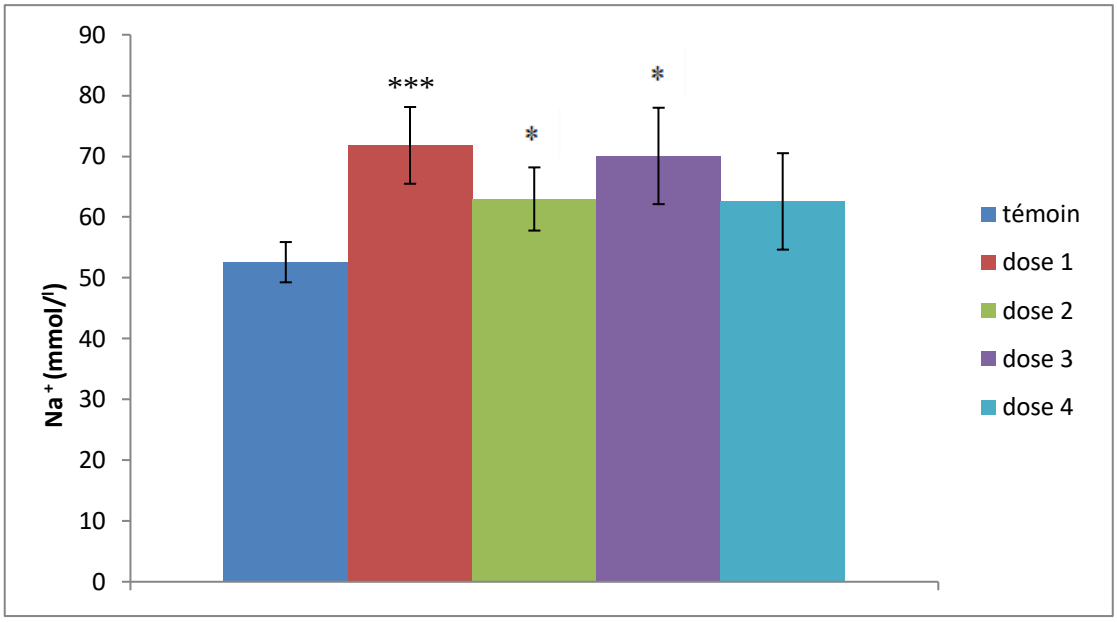


Figure 16 : Les concentrations des ions sodium chez les groupes traités

L'étude statistique révèle une augmentation de la concentration des ions sodium chez les rats traités par rapport aux témoins.

Le test de Dunnett : illustre une très hautement significative (p = 0,000) entre le groupe traité à la dose 1 (100 mg/kg) et le groupe témoin de même une très hautement significative a été observée entre le groupe traité à la dose 3 (400 mg/kg) et le groupe témoin avec un p = 0,041. Il montre également une différence significative entre le groupe traité à la dose 2 (200 mg/kg) et le groupe témoin p = 0,041).Enfin, une tendance vers la signification statistique a été observée entre le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide (10 mg/kg) selon le test de Dunnett (p = 0,052).

Test du Tukey :aucune différence significative n'a été constatée entre les différentes doses du traitement ni entre les doses de l'extrait et le furosémide.

II-5-2-Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* Sur la concentration des ions de potassium dans les urines des Rats

La figure 14 illustre les variations de la concentration de poutassume chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, ainsi que chez le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide. Nous remarquons que l'excrétion urinaire de potassium a augmenté chez les rats traités, notamment comparé à celle des témoins.

L'analyse statistique des données par les tests de Dunnett et Tukey a permis de comparer les groupes traités aux témoins ainsi qu'entre eux.

Tests de Dunnett : le test de Dunnett n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre le groupe témoin et les groupes traités par les doses 1, 2 et 3, avec des valeurs de p respectives de P= 0,219 ; P= 0,276 ; et P= 0,406 (p > 0,05).

En revanche, une différence hautement significative a été observée entre le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide (p = 0,010).

Le test de Tukey : le test de Tukey a permis de comparer les moyennes entre tous les groupes expérimentaux. Les résultats révèlent plusieurs niveaux de significativité:

Le furosémide a montré une différence hautement significative avec c les doses 2 et 3 (p = 0,000 et p = 0,001 respectivement. Une différence significative a été observée é entre les différentes doses du traitement.

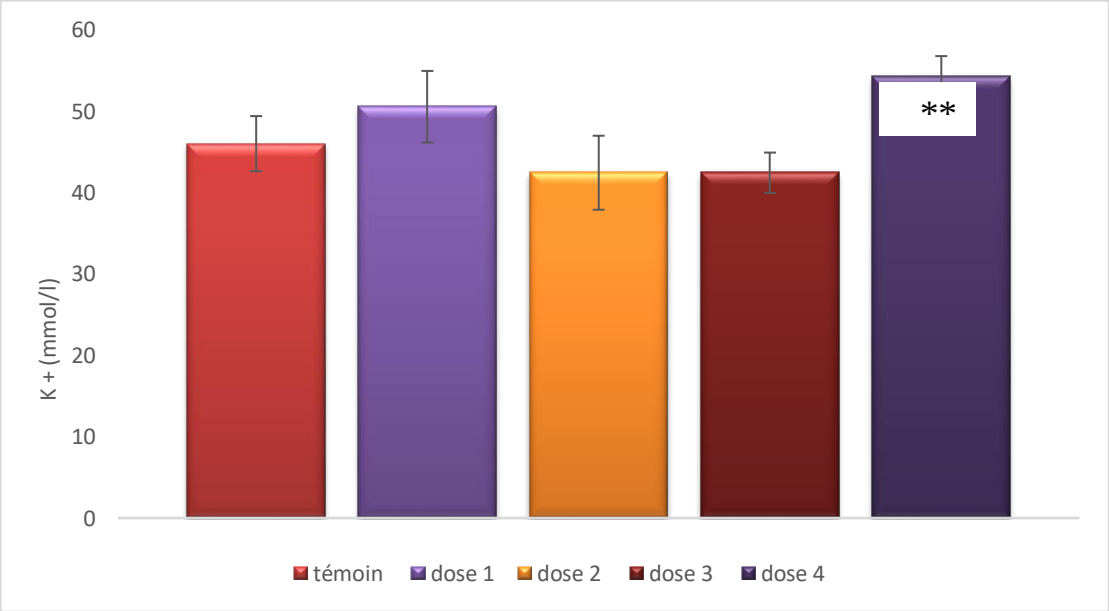


Figure 17 : évaluation de la concentration de poutassume chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide.

II-5-3- Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Chlore dans les urines des rats

Les concentrations des ions de chlore dans les urines des rats chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, ainsi que chez le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide sont documentés dans la figure 15 Les valeurs sont exprimées en moyennes ± Ecartype, n = 5.

L'étude statistique : révèle une augmentation de concentration de chez les rats traités par la dose 1 par rapport aux témoins.

Tests de Dunnett :le test de Dunnett a révélé une différence hautement significative entre le groupe témoin et les groupes traités par les doses 1 et 2, avec des valeurs de p respectives de 0,004 et 0,007 ($p < 0,05$). En revanche, une différence significative a également été observée entre le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide ($p = 0,023$). En ce qui concerne la dose 3, le test n'a révélé aucune différence statistiquement significative avec le groupe témoin ($p = 0,917$).

Tests de Tukey :l'analyse statistique par le test de Tukey a révélé aucune différence significative n'a été observée entre les doses 1 et 2 ($p = 1,000$), ni entre ces deux doses et le furosémide ($p > 0,05$). Toutefois, la Dose 1 diffère significativement de la Dose 3 ($p = 0,039$).

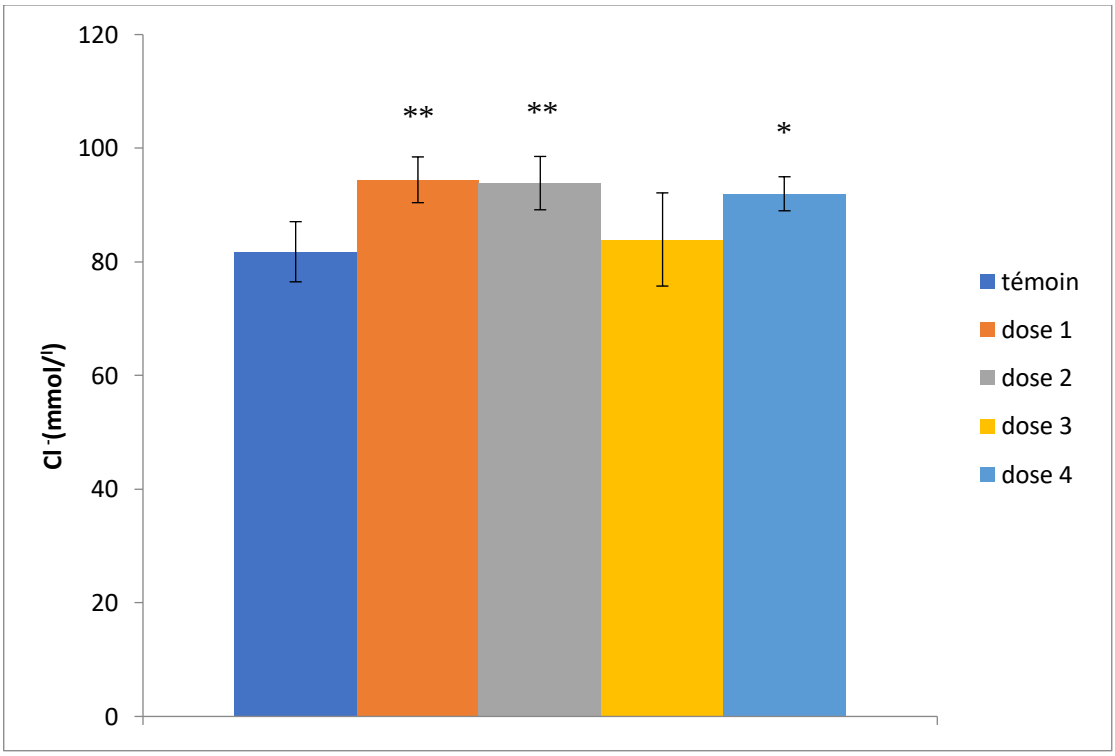


Figure 18 : évaluation les concentrations des ions de chlore dans les urines des rats chez les groupes traités avec les doses 1, 2 et 3, le groupe témoin et le groupe traité par le furosémide.

II-5-4- L'indice saluritique et chlurétiqué et kaliurétique

Les indices salurétique, chlurétiqué et kaliurétique ont été calculés afin d'évaluer l'activité diurétique de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* à différentes doses, ainsi que celle du furosémide utilisé comme référence. Les résultats sont présentés dans le tableau 07. Ces indices montrent que toutes les doses de l'extrait entraînent une augmentation de l'excrétion du sodium et du chlorure par rapport au témoin, avec un effet maximal observé avec la dose 1. Les indices diurétiques calculés à partir des concentrations urinaires des ions (Na^+, K^+, Cl^-) mettent en évidence l'effet de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare sur l'excrétion rénale. L'indice salurétique est supérieur à 1 pour toutes les doses testées, avec une valeur maximale observée à la dose 1 (1.37). De même, l'indice chlurétiqué reste élevé pour toutes les doses

L'indice kaliurétique montre une élimination modérée du potassium à la dose 1 (1.10), mais cette valeur diminue à 0.92 pour les doses 2 et 3.

Tableau 08 : Les indices salurétique, chlurétiqué et kaliurétique chez les groupes expérimentaux.

Groupe experimental	**Na+**	**K+**	**Cl-**
Dose 1	**1.37**	**1.10**	**1.15**
Dose 2	**1.20**	**0.92**	**1.15**
Dose 3	**1.33**	**0.92**	**1.03**
Furosémide	**1.19**	**1.18**	**1.12**

II-6-Effets de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare sur Le potentiel d'hydrogène urinaire

Les résultats relatifs au pH urinaire est mésuré par des bandelettes d'analyse d'urine TechniclaB , illustrés dans la figure 17. L'évaluation statistique a été réalisée à l'aide des tests de Dunnett et de Tukey afin de comparer les groupes traités au groupe témoin, ainsi qu'entre eux.L'analyse par le test de Dunnett n'a mis en évidence aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes ayant reçu les doses de 100 mg/kg ($p = 0,742$), 200 mg/kg ($p = 0,917$), ou 400 mg/kg ($p = 0,993$) de l'extrait aqueux de Marrubium

vulgare, ni avec le groupe traité par le furosémide (p = 0,993). De même, le test de Tukey n'a révélé aucune différence significative entre les groupes expérimentaux (p > 0,05).

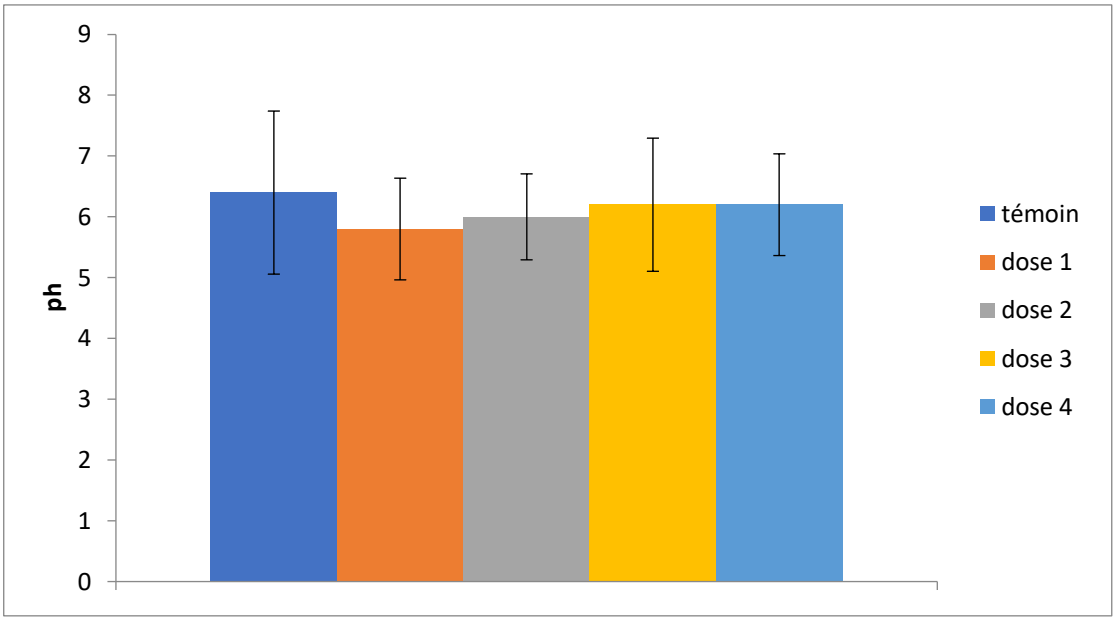


Figure 19 : Le potentiel d'hydrogène urinaire

Discussion

III- Discussion

Le rendement d'extraction aqueuse obtenu dans notre étude est de 9,41 %, ce qui est comparable à certains résultats rapportés dans la littérature. En effet, **Benaissa (2022)** a observé un rendement aqueux de 10,6 %, ce qui est légèrement supérieur à celui obtenu dans notre travail. Cette proximité peut s'expliquer par la similarité des méthodes d'extraction et des conditions expérimentales. D'un autre côté, **Benameur (2022)** a signalé des rendements beaucoup plus élevés lors d'extractions méthanoliques de Marrubium vulgare, atteignant 27,46 % en période de floraison et 17,1 % en période végétative. Ces différences importantes montrent clairement l'influence du solvant utilisé ainsi que de la période de récolte sur le rendement. De même, **Saidi et Kerrouche (2021)** ont rapporté des rendements méthanoliques allant jusqu'à 37,82 %, bien supérieurs à ceux obtenus avec l'eau. Ainsi, bien que l'extraction aqueuse soit plus simple et plus sûre, elle semble donner un rendement plus modeste comparé aux solvants organiques**.** Plusieurs facteurs peuvent expliquer les variations de rendement entre les études, notamment les conditions d'extraction (humidité, taille des particules, température, durée, méthode de séchage) ainsi que les caractéristiques écologiques du lieu de récolte.

L'analyse des résultats montre que l'extrait des feuilles de *Marrubium vulgare* présente une teneur en flavonoïdes totaux de 3,539 ± 0,6406 mg/g, ce qui indique une concentration modérée de ces composés. La teneur en tanins s'élève à 135,444 ± 16,5095 mg/g, suggérant une présence significative de ces substances. Enfin, la teneur en polyphénols est de 17,1145 ± 5,002 mg/g, indiquant une concentration relativement faible par rapport aux flavonoïdes et aux tanins.

Ces valeurs sont inférieures à celles rapportées par **Lodhi et *al.*, (2017),** qui ont trouvé 79,52 mg d'équivalent catéchine/g de poids sec pour les flavonoïdes totaux dans un extrait hydroalcoolique à 80 % à 20 °C, et 28,15 mg d'équivalent catéchine/g de poids sec pour les tanins condensés dans un extrait hydroacétonique à 60 % à 50 °C. De plus, les résultats sont proches de ceux rapportés par **Aćimović et *al.*, (2020)**, qui ont trouvé une teneur en composés phénoliques de 175,00 mg GAE/100 g de matière sèche et une teneur en flavonoïdes de 23,86 mg QE/100 g de matière sèche dans l'extrait aqueux. Cependant, ces résultats ne sont pas en accord avec ceux rapportés par **Hayata et *al.*, (2017),** qui ont trouvé que la teneur en flavonoïdes était la plus élevée, tandis que dans notre étude, la teneur en tanins est la plus élevée.

Cette variation entre les études peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment les différences dans les conditions environnementales (telles que la température, les précipitations, l'humidité et la localisation), les méthodes d'extraction utilisées **Neagu et *al*., (2019)**.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* induit une augmentation significative de l'excrétion urinaire de sodium et de chlore, avec une perte modérée de potassium. Ce profil d'excrétion ionique suggère une activité diurétique de type salidiurétique.

-L'augmentation de l'excrétion sodique observée à toutes les doses testées (100, 200 et 400 mg/kg) est hautement significative par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$).

-En revanche, bien que l'excrétion du potassium ait légèrement augmenté dans les groupes traités, les différences avec le groupe témoin ne sont pas statistiquement significatives ($p > 0,05$), sauf pour le groupe furosémide ($p = 0,010$).

-L'excrétion du chlore est également significativement augmentée dans les groupes traités par les doses 1 et 2, confirmant le lien avec l'excrétion de sodium.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par **Chen et al. (2014)**, où l'extrait aqueux de *Alismatis rhizoma* administré chez le rat a entraîné une augmentation significative de l'excrétion urinaire de Na^+ et Cl^-, avec un effet plus modéré sur le K^+, suggérant un profil diurétique similaire à celui des thiazidiques. Cette similarité renforce l'hypothèse d'un mécanisme d'action comparable chez *Marrubium vulgare*, avec une préservation relative du potassium.

De même, l'étude de **Montejano-Rodríguez et al. (2013)** a évalué l'extrait aqueux de *Geranium seemannii* et a mis en évidence une excrétion accrue de Na^+, K^+ et Cl^-, traduisant un effet salidiurétique puissant. Comparativement, bien que notre extrait aqueux induise une élévation notable du Na^+ et du Cl^-, la kaliurèse reste plus modérée, suggérant un effet diurétique potentiellement plus sélectif et moins agressif.

L'étude de **Ghule et al. (2007)** sur l'extrait méthanolique de *Lagenaria siceraria* confirme également ces observations. Les auteurs ont rapporté une excrétion dose-dépendante des trois électrolytes principaux (Na^+, K^+, Cl^-), indiquant une activité diurétique marquée. Bien que notre étude montre une perte plus limitée de K^+, l'augmentation conjointe de Na^+ et Cl^- reste en accord avec ce profil, soulignant l'intérêt thérapeutique potentiel de certains extraits végétaux dans la modulation de l'équilibre hydro-électrolytique.

Ces observations rejoignent partiellement celles rapportées dans l'étude de **Ntchapda et al. (2022)** sur l'extrait aqueux de racines de Leptadenia hastata, où une forte excrétion urinaire de Na^+, Cl^- et K^+ a été notée, de manière dose-dépendante, parfois supérieure à celle induite par le furosémide. L'extrait de L. hastata a entraîné une kaliurèse plus marquée, ce qui pourrait indiquer un mécanisme d'action plus proche de celui des diurétiques de l'anse.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de **Potllapalli et al. (2017)**, qui ont montré que l'extrait aqueux *d'Amaranthus spinosus* augmente significativement la diurèse et l'excrétion de Na^+, Cl^- et K^+ chez le rat. Cette activité, comparable à celle du furosémide, suggère un mécanisme d'action similaire, probablement par inhibition du symporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$, typique des diurétiques de l'anse. Toutefois, bien que la kaliurèse observée dans cette étude soit plus prononcée que celle rapportée dans notre travail, les similitudes au niveau de l'élimination du Na^+ et du Cl^- soutiennent l'idée que l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* pourrait partager certains mécanismes d'action communs avec les diurétiques puissants d'origine végétale.

Les indices diurétiques calculés à partir des concentrations urinaires des ions (Na^+, K^+, Cl^-) mettent en évidence l'effet de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* sur l'excrétion rénale. L'indice salurétique est supérieur à 1 pour toutes les doses testées, avec une valeur maximale observée à la dose 1 (1.37), indiquant une stimulation nette de l'excrétion sodique par rapport au témoin. De même, l'indice chlurétiqué reste élevé pour toutes les doses, suggérant une élimination parallèle des ions Cl^-, ce qui est caractéristique d'un effet diurétique de type thiazidique.

L'indice kaliurétique montre une élimination modérée du potassium à la dose 1 (1.10), mais cette valeur diminue à 0.92 pour les doses 2 et 3, ce qui pourrait indiquer une conservation du potassium à ces concentrations. Ce profil est avantageux, car il suggère un effet diurétique sans perte excessive de K^+, ce qui diminue le risque d'hypokaliémie, un effet secondaire fréquent des diurétiques classiques.

Comparé au furosémide, l'extrait de *Marrubium vulgare* présente un effet salurétique et chlurétiqué comparable, mais avec une élimination de K^+ plus modérée, renforçant l'intérêt de cette plante comme alternative potentielle dans le développement de diurétiques d'origine naturelle, avec un meilleur profil de sécurité électrolytique.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude **de Abdu et Alebachew (2024)**, menée sur l'extrait hydroalcoolique des feuilles et *rhizomes d'Artemisia abyssinica,* qui a révélé des indices salurétiques plus élevés : 2,24 pour le Na^+, 2,22 pour le K^+ et 1,42 pour le Cl^-. Ce

profil reflète une activité diurétique et salidiurétique plus marquée, traduisant une élimination plus intense des électrolytes. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature de l'extrait utilisé, l'extrait hydroalcoolique pouvant extraire une plus grande diversité de composés bioactifs par rapport à l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare.*

Les résultats obtenus dans notre étude, montrant une augmentation significative du volume urinaire dès la première heure uniquement avec la dose la plus faible (100 mg/kg), nos résultats concordent avec les observations de **l'Agence européenne des médicaments (EMA, 2012),** qui rapporte un effet diurétique modéré et transitoire de *Marrubium vulgare,* disparaissant après quelques heures de traitement. Ils sont également en concordance avec ceux de **El Bardai et al. (2001),** qui ont démontré l'absence d'effet diurétique prolongé de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* chez des rats normotendus, suggérant que l'action hypotensive de la plante ne résulte pas d'un effet diurétique, mais plutôt d'une action vasorelaxante. En revanche, nos résultats ne sont pas en accord avec ceux rapportés par **Tahraoui et al. (2007)**, qui ont observé un effet diurétique significatif et persistant dès la première heure après administration d'extraits aqueux de *Carum carvi* et *Tanacetum vulgare*. Ces plantes semblent posséder une activité diurétique plus marquée et plus soutenue dans le temps que *Marrubium vulgare.*

Les résultats indiquent que l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* possède une activité diurétique évidente, qui s'est manifestée particulièrement avec la dose 1 (100 mg/kg), ayant enregistré le niveau le plus élevé de diurèse (1,57843 ± 0,6598 ml) et une activité diurétique de 2,16, surpassant ainsi les deux doses supérieures (dose 2 et dose 3). Cet effet rapide observé dès la dose 1 pourrait indiquer que l'extrait contient des composés actifs ayant un effet aigu et immédiat sur le mécanisme de la diurèse. La diminution progressive de l'efficacité avec l'augmentation de la dose pourrait être expliquée soit par une saturation des récepteurs, soit par un effet antagoniste de certains composants à concentrations plus élevées, ce qui nécessite des études complémentaires pour élucider les mécanismes sous-jacents.

En comparant l'efficacité de l'extrait avec celle du furosémide, on observe que la dose 1 présente une activité diurétique proche de celle du médicament (2,16 contre 1,86), et la dépasse même en termes d'activité relative (1,16 contre 1). Cela renforce l'hypothèse de l'utilisation potentielle de *M. vulgare* comme source naturelle prometteuse de diurétiques.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Chandavarkar et al. (2015),** bien que la plante étudiée et le solvant utilisé soient différents. Ils concordent également avec les

travaux de **Abdu et Albachew (2024),** où les extraits méthanoliques (à 80 %) des *rhizomes* et feuilles *d'Aframomum abyssinica* ont montré une activité diurétique modérée (entre 0,72 et 1,00), en particulier aux doses de 200 et 400 mg/kg. Nos résultats sont aussi partiellement en accord avec ceux de **Hailu et Engidawork (2014),** dans leur étude intitulée Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanolic extract of the leaves of *Vernonia amygdalina Del*. (Asteraceae) in Wistar rats, qui révèle une activité diurétique manifeste, surtout avec les extraits aqueux administrés à faible dose. De façon similaire, dans notre étude, l'effet diurétique de *M. vulgare* a été significatif dès la dose de 100 mg/kg.

Nos résultats montrent que l'administration orale de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare* à différentes doses (100, 200 et 400 mg/kg) n'a entraîné aucune modification significative du pH urinaire comparé au groupe témoin ni au groupe traité par le furosémide ($p > 0,05$). Ces observations suggèrent que *M. vulgare* n'exerce pas d'effet alcalinisant ou acidifiant notable sur l'urine dans les conditions expérimentales utilisées.

Ces résultats sont globalement en accord avec ceux rapportés par **(Sadki et al. (2010))** dans l'étude intitulée « Evaluation of the diuretic activity of the aqueous extracts of *Erica multiflora L. and Cynodon dactylon (L.) Pers.* » publiée dans le Journal of Ethnopharmacology. Dans cette étude, l'extrait aqueux *d'Erica multiflora* n'a montré aucun effet significatif sur le pH urinaire, ce qui concorde avec l'effet neutre observé dans notre étude. Cependant, l'extrait de racines de Cynodon dactylon, administré à la dose de 100 mg/kg, a induit une augmentation significative du pH urinaire, traduisant un effet alcalinisant potentiel qui n'est pas en accord avec les résultats obtenus dans notre étude.

Nos résultats concordent partiellement avec ceux rapportés dans l'étude intitulée « Diuretic activity of the hydroalcoholic extracts of *rhizomes and leaves of Artemisia abyssinica* Sch. Bip. ex A. Rich: in silico and in vivo study » **(Abdu & Alebachew, 2024)**, où les extraits méthanoliques à 80 % de cette plante n'ont également montré aucune variation significative du pH urinaire, à l'exception du groupe traité par les feuilles à 200 mg/kg, qui a présenté une augmentation significative du pH par rapport au groupe témoin. Cette élévation ponctuelle du pH pourrait être liée à des constituants spécifiques présents dans les feuilles d'A abyssinica, suggérant un effet potentiel sur l'équilibre acido-basique urinaire qui ne semble pas partagé par *M. vulgare*.

Dans autre étude ces résultats concordent avec ceux rapportés par **Koti et Purnima (2008)**, qui ont étudié l'activité diurétique de différents extraits (alcoolique, chloroformique et pétroléther) des *graines de Centratherum anthelminticum*. Dans cette étude, bien que le

volume urinaire et l'excrétion des électrolytes aient été mesurés, les auteurs ne rapportent aucune variation significative du pH urinaire après traitement, ce qui laisse supposer un effet neutre de cette plante sur l'acidité urinaire, similaire à celui observé avec *M. vulgare*.

Ainsi, bien que plusieurs extraits végétaux présentent des propriétés diurétiques, leurs effets sur le pH urinaire peuvent varier considérablement selon leur composition chimique. Cela souligne l'importance de caractériser précisément les mécanismes d'action de chaque plante afin de mieux comprendre leurs effets pharmacologiques.

Cette convergence d'observations entre les études met en évidence que, bien que plusieurs extraits végétaux possèdent des propriétés diurétiques, leurs effets sur le pH urinaire peuvent varier considérablement selon leur composition chimique. Certaines plantes, malgré leur capacité à augmenter la diurèse et l'excrétion d'électrolytes, n'ont pas nécessairement d'effet significatif sur l'équilibre acido-basique urinaire. Cela pourrait être lié à l'absence de composés actifs sur le métabolisme des ions H^+ ou HCO_3^-, ou à des mécanismes d'action n'impliquant pas directement la régulation du pH. Cette particularité pourrait représenter un avantage dans des contextes cliniques où une augmentation de la diurèse est souhaitée sans altération de l'homéostasie acido-basique

Conclusion

Conclusion Générale et perspectives

Dans le présent travail, nous nous somme intéressées à l'étude d'activité diurétique de l'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare chez les rats Wistar, l'ensemble des résultats obtenus dans cette étude permet de conclure que l'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare possède un potentiel diurétique notable.

Le rendement d'extraction obtenu à partir de la méthode aqueuse a été de 9,41 %, ce qui reflète une bonne récupération des constituants solubles dans l'eau. Le dosage phytochimique a révélé la présence de composés bioactifs en quantités appréciables, notamment les flavonoïdes 3.539±0.6406 mg EAG/g d'extrait), les tanins totaux 135.444±16.5095 mg EAG/g d'extrait ainsi que les polyphénols 17,1145±5,002 mg EAG/g d'extrait, indiquant une richesse potentielle en molécules diurétiques.

Les résultats de l'ionogramme ont montré des modifications significatives dans l'excrétion des électrolytes urinaires. On a observé une augmentation de l'excrétion de Na^+, K^+ et Cl^- chez les rats traités, traduisant une action salurétique notable. Ces résultats sont renforcés par les indices salurétiques.

Concernant l'excrétion urinaire, l'action et l'activité diurétiques, l'extrait a entraîné une augmentation marquée dès la première heure et demie avec l'ensemble des doses testées, notamment à la dose de 100 mg/kg (1,578 ± 0,6598), accompagnée d'une activité diurétique relative de 1,16 et avec action diurétiques 2,16 ,à la dose de 200 mg/kg (1,214740,74389531+-), avec une action diurétique de 1,56 et avec activité diurétiques 0,83,et à la dose de 400 mg/kg (0,73720,29445492+-), présentant une action de 1,19,et une activité diurétiques de 0,63 .

Ces résultats suggèrent que l'extrait possède un potentiel diurétique significatif, observable dès les faibles doses, et renforcé avec l'augmentation de la dose.

L'analyse du Ph urinaire est restée inchangé, indiquant l'absence d'effet significatif de l'extrait sur l'équilibre acido-basique.

En somme, les résultats globaux confirment que Marrubium vulgare possède une activité diurétique rapide et significative à faible dose, médiée par sa richesse en flavonoïdes et polyphénols, et caractérisée par une augmentation de la diurèse et une excrétion accrue des électrolytes. Ces observations suggèrent un potentiel intéressant pour un usage phytothérapeutique, à condition de poursuivre les recherches pour valider son innocuité et son efficacité à long terme.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Aroma Centre. (2024). Hydrolat de Marrube blanc et ses bienfaits cosmétiques.
- Aitbabaa, A., Kabdy, H., Baslam, A., Azraida, H., Aboufatima, R., El Yazouli, L., ... & Chait, A. (2024). Chemical Composition, Antioxidant, Acute Toxicity and Antinociceptive Activity of Aqueous Extract of Marrubium vulgare L. *Chemistry & Biodiversity*, e202400228-e202400228.
- Aćimović, M., Jeremić, K., Salaj, N., Gavarić, N., Kiprovski, B., Sikora, V., & Zeremski, T. (2020). Marrubium vulgare L.: A phytochemical and pharmacological overview. *Molecules*, *25*(12), 2898.
- Aitbaba, A., Kabdy, H., Baslam, A., Azraida, H., Laadraoui, J., Raoui, K., ... & Chait, A. (2024). Therapeutic effect of Marrubium vulgare L. Aqueous extract on chronic constriction injury of sciatic nerve-induced neuropathic pain in mice. *Natural Product Research*, 1-9. https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2424403
- Abdussalam, U. S., Aliyu, M., & Maje, I. M. (2018). In vivo antiplasmodial activity of ethanol leaf extract of Marrubium vulgare l. *Lamiaceae) in Plasmodium Berghei-Berghei Infected Mice. Trop J Nat Prod Res*, *2*(3), 132-135. doi.org/10.26538/tjnpr/v2i3.6
- Aoutia A, Berchi S, 2015, Larvicidal effect of Marrubium vulgare on Culexpipiens in eastern Algeria, International Conference on Technologies and Materials for Renewable Energy, Environment and Sustainability, TMREES 15, ScienceDirect
- Akther, N., Shawl, A. S., Sultana, S., Chandan, B. K., & Akhter, M. (2013). Hepatoprotective activity of Marrubium vulgare against paracetamol induced toxicity. *Journal of Pharmacy Research*, *7*(7), 565-570.
- Azwanida, N. N. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*, *4*(196), 2167-0412
- Abedini, A. (2013). *Evaluation biologique et phytochimique des substances naturelles d'Hyptis atrorubens Poit. (Lamiaceae), sélectionnée par un criblage d'extraits de 42 plantes* (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
- Al-Snafi, A. E., Al-Saedy, H. A., Talab, T. A., Majid, W. J., Batiha, G. E. S., & Abofazi, J. S. (2021). The bioactive ingredients and therapeutic effects of Marrubium vulgare-A review. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Sciences Archive*, *1*(2), 9-21.
- Anton, R., & Bernard, M. (2003). *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Tec & Doc.
- Ait Youssef, M. (2006). Plantes médicinales de Kabylie. Ed.
- Abdu, N., & Alebachew, Y. (2024). Diuretic activity of the hydroalcoholic extracts of rhizomes and leaves of Artemisia abyssinica Sch. Bip. ex A. Rich: In silico and in vivo study. Scripta Medica, 55(1), 63–70. https://doi.org/10.5937/scriptamed55-47971

- 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., & Soria, A. (2009). Le tout-en-un révision IFSI (pp. 328–329). Éditions Amazon.
- Ambrosi, P., & Dussol, B. (2007). Prescription et surveillance des diurétiques (176) DCEM 4 – Module 11, (polycopie). Faculté Faculté de Médecine de Marseille : 2-3
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2021). Furosémide : Résumé des caractéristiques du produit. https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0268261.
- Archer, D. P., Freymond, D., & Ravussin, P. (1995). Utilisation du mannitol en neuroanesthésie et neuroréanimation. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 14, No. 1, pp. 77-82). Elsevier Masson.

B

- Brahmi, F., Khodir, M., Mohamed, C., & Pierre, D. (2017). Chemical composition and biological activities of Mentha species. In *Aromatic and medicinal plants-Back to nature*. IntechOpen.
- Bonnier G., de Layens G. (1909). Flore complete, la vegetation de la France, Suisse et Belgique
- Bouzourene, S., & Bourkache, S. (2016). *Etude phytochimique du marrube blanc (Marrubium Vulgare. L)* (Doctoral dissertation, UMMTO).
- Benjumea, D., Abdala, S., Hernández-Luis, F., Pérez-Paz, P., & Martín-Herrera, D. (2005). Diuretic activity of Artemisia thuscula, an endemic Canary species. Journal of Ethnopharmacology, 100(1–2), 205–209. https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.03.005
- Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (3e éd.). Tec & Doc Lavoisier
- Bokaeian, M., Saboori, E., Saeidi, S., Niazi, A. A., Amini-Borojeni, N., Khaje, H., & Bazi, S. (2014). Phytochemical analysis, antibacterial activity of Marrubium vulgare L against Staphylococcus aureus in vitro. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, *16*(10).
- Bellakhdar, J., La, P., & Marocaine, T. (1997). Medecine arabe ancienne et savoirs populaires. *La Pharmacopée Traditionnelle; Ibis Press: Paris, France*.
- Belakhdar, J. (1997). La Pharmacopée marocaine traditionnelle. Ibis Press
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. (2007). Celandine, greater. Herbal medicines.
- Boutelis, D. (2013). Étude phytochimique et activité antimicrobienne, antioxydante, antihépatotoxique du Marrube blanc ou Marrubium vulgare L (Thèse de doctorat). Université Badji Mokhtar, Annaba.
- Beaux, D. (1991). *Etude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat* (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).P284

- Barbey, F., Nseir, G., Ferrier, C., Burnier, M., & Daudon, M. (2004). Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Nephrologie*, *25*, 169-172.
- Beaux, D. (1991). Étude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'Orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Metz, Centre des sciences de l'environnement). 284 p.
- Brunton, L. L., Dandan-Hilal, R., & Knollmann, B. C. (2018). Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ed 13th. *McGrawHill Educ*.
- Briet, M., & Boutouyrie, P. (2009). Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC - Cardiologie, 11, 905–910.
- Berkó, S., Regdon Jr, G., Ducza, E., Falkay, G., & Erős, I. (2002). In vitro and in vivo study in rats of rectal suppositories containing furosemide. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, *53*(3), 311-315
- Beaufils, M. (2010). Consensus Cardio n° 55 Congrès : 2.

C

- Chase MW, Fay MF, Reveal JL, et al (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. 161:105-121 https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2009.00996.x
- Clarins. (2024). Ingrédient bio du marrube blanc et son action contre la pollution
- Chen, Y., Zhang, Y., Wang, X., & Zhang, L. (2014). Diuretic and antiurolithiatic activities of the aqueous extract of Alismatis rhizoma in rats. Journal of Ethnopharmacology, 157, 306–310. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.018
- Casenave, P. C. H., & Foucras, G. (2005). Intérêt de l'administration orale de potassium pour le traitement de l'hypokalémie chez les bovins.
- Clarkson, M. D., Michael, R., Ciara, N., Magee, N., & Brenner, B. M. (2011). Classes individuelles des diurétiques : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. In Pocket companion to Brenner and Rector's: The kidney (8e éd., pp. 546–564). Saunders.
- Caruba, T., & Jaccoulet, E. (2018). *Pharmacologie et thérapeutiques: Unité d'enseignement 2.11*.3 éme édition ,Elsevier Health Sciences.

D

- Dirmenci T. (2024). The Lamiaceae Family: Biodiversity and Uses. Records of Agricultural and Food Chemistry, 3(Special Issue), 5. https://doi.org/10.25135/rfac.2024.3rd.3112
- Davis S. (1981). Anatomie et physiologie humaines. Edition de Copyright, McGrawHill, 2diteurs. Canada. P 493-509

- Donald, L., & Warkentin, M. D. (2011). Diurétiques. Health Link 811, 1–2.

F

- Ellison, D. H. (2009). Edema and the clinical use of diuretics. In *Primer on kidney diseases* (pp. 135-146). WB Saunders.
- Ernst, M. E., & Moser, M. (2009). Use of diuretics in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine*, *361*(22), 2153-2164.
- FR3049194A1. (2017). Extrait de Marrubium vulgare et ses applications cosmétiques. Institut National de la Propriété Industrielle (INPI).
- Forest, M., & Martin, L. (2007). Principes d'anatomie et de physiologie (pp. 1075–1117). Éditions du Renouveau pédagogique Inc.

G

- Gadge, N. B., & Jalalpure, S. S. (2011). Natriuretic and saluretic effects of Hemidesmus indicus R. Br. root extracts in rats. Indian Journal of Pharmacology, 43(6), 714–717. https://doi.org/10.4103/0253-7613.89822
- Ghedadba, N., Hambaba, L., Aberkane, M. C., Oueld-Mokhtar, S. M., Fercha, N., & Bousselsela, H. (2014). Évaluation de l'activité hémostatique in vitro de l'extrait aqueux des feuilles de Marrubium vulgare L. *Algerian Journal of Natural Products*, *2*(2), 64-74.
- Guignard J.L. (2001). Biochimie végétale. 2ème Ed. De l'abréger Dunod, Paris, pp.177-185
- Gourich, A. A., Touijer, H., Drioiche, A., Asbabou, A., Remok, F., Saidi, S., ... & Zair, T. (2023). Insight into biological activities of chemically characterized extract from Marrubium vulgare L. in vitro, in vivo and in silico approaches. *Frontiers in Chemistry*, *11*, 1238346.
- Ghule, B. V., Ghante, M. H., Upaganlawar, A. B., & Yeole, P. G. (2007). Diuretic activity of Lagenaria siceraria fruit extract in rats. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 69(6), 817–819. https://doi.org/10.4103/0250-474X.40370
- Guignard, J. L. (2001). Botanique systématique moléculaire (éd. 12e édition).
- Greuter, W., Burdet, H. M., & Long, G. (Eds.). (1986). Med-Checklist (3rd ed., pp. 292–295). Conservatoire et Jardins Botaniques, Genève

- Garjani, A., Tila, D., Hamedeyazdan, S., Vaez, H., Rameshrad, M., Pashaii, M., & Fathiazad, F. (2017). An investigation on cardioprotective potential of Marrubium vulgare aqueous fraction against ischaemia-reperfusion injury in isolated rat heart. *Folia Morphologica*, *76*(3), 361-371.

- Greuter, W., Burdet, H. M., & Long, G. (Eds.). (1986). Med-Checklist (3rd ed., pp. 292–295). Conservatoire et Jardins Botaniques, Genève.
- Gennari, F. J. (2002). Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia. *Critical care clinics*, *18*(2), 273-288.
- Gougoux, A. (2001). Approche pratique des patients avec désordres électrolytiques et acido-basiques. Le Clinicien, (131).

H

- Houdret J.C,2004, Bien se soigner par les plantes. 1ereEd.P: 297.
- Hayat, J., Akodad, M., Moumen, A., Baghour, M., Skalli, A., Ezrari, S., & Belmalha, S. (2020). Phytochemical screening, polyphenols, flavonoids and tannin content, antioxidant activities and FTIR characterization of Marrubium vulgare L. from 2 different localities of Northeast of Morocco. *Heliyon*, *6*(11).
- Hallouët, P., & Borry, A. (2009). Bilan des entrées et des sorties, la diurèse. In Mémoguide de biologie et de physiologie humaine (pp. 186–191). Paris: Éditions des Sciences et des Arts.
- Hanon, O., Seux, M. L., & Rigaud, A. S. (2004). Hypertension artérielle chez le sujet âgé. *EMC-Médecine*, *1*(5), 381-387.

J

- Jentzer, J. C., DeWald, T. A., & Hernandez, A. F. (2010). Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(19), 1527-1534.
- James L. Lewis III (2023) , L'hyperkaliémie, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham

K

- Kurien, B. T., Everds, N. E., & Scofield, R. H. (2004). Experimental animal urine collection: a review. Laboratory Animals, 38(4), 333–361. https://doi.org/10.1258/0023677041958945
- Kam, S. W. H., & Huguet, F. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: le rein. *Cancer/Radiothérapie*, *14*(4-5), 340-343.
- Kahn, J.-E. (2009). Du symptôme à la prescription en médecine générale (pp. 753–756). Elsevier Masson.

L

- Lieughti P, 1996 . Le liver des bonnes herbes, 1ere Édition, Actes Sud , (284,285)in 513 p
- Lee, S. Y., Kim, O. Y., Kang, H. J., Kim, H. S., & Hur, S. J. (2020). Overview of studies on the use of natural antioxidative materials in meat products. *Food Science of Animal Resources*, *40*(6), 863. DOI: 10.5851/kosfa.2020.e84
- Lodhi, S., Vadnere, G. P., Sharma, V. K., & Usman, M. R. (2017). Marrubium vulgare L.: A review on phytochemical and pharmacological aspects. *J. Intercult. Ethnopharmacol*, *6*(4), 429-452.
- Lechat, P. (2006). Pharmacologie. Université Pière et Marie Curie, 139M

M

- Michalak, M., Stryjecka, M., Zagórska-Dziok, M., & Żarnowiec, P. (2024). Biological Activity of Horehound (Marrubium vulgare L.) Herb Grown in Poland and Its Phytochemical Composition. *Pharmaceuticals*, *17*(6), 780.
- Montejano-Rodríguez, M. G., Castañeda-Corral, G., Orozco-Segovia, A., Nieto-Angel, R., & Cárdenas-Vázquez, R. (2013). Diuretic activity of the aqueous extract of Geranium seemannii in normotensive rats. Pharmaceutical Biology, 51(10), 1281–1286. https://doi.org/10.3109/13880209.2013.782079
- Mssillou, I., Agour, A., Lefrioui, Y., & Chebaibi, M. (2024). LC-TOFMS analysis, in vitro and in silico antioxidant activity on NADPH oxidase, and toxicity assessment of an extract mixture based on Marrubium vulgare L. and Dittrichia viscosa L. *Journal of Biology and Biomedical Research (ISSN: 3009-5522)*, *1*(1), 31-45
- Manvi, Khan, M. I., Badruddeen, Akhtar, J., Ahmad, M., Siddiqui, Z., & Fatima, G. (2023). Role of plant bioactive as diuretics: General considerations and mechanism of diuresis. *Current Hypertension Reviews*, *19*(2), 79-92.
- Meyre-Silva, C. R. A. Y., Yunes, R. A., Schlemper, V., Campos-Buzzi, F., & Cechinel-Filho, V. (2005). Analgesic potential of marrubiin derivatives, a bioactive diterpene present in Marrubium vulgare (Lamiaceae). *Il Farmaco*, *60*(4), 321-326.
- Martin, P. (2014). *Familles des plantes à fleurs d'Europe : Botanique systématique et utilitaire (2ème édition)*. Presses universitaires de Namur.
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2019). *Anatomie et physiologie humaines*. Pearson Erpi.
- Mombazet, A. (2010). *Le pharmacien d'officine face au patient dialysé Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale* (Doctoral dissertation, < bound method Organization. get_name_with_acronym of< Organization: Université de Lorraine>>).
- Moro, C. (2010). *Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet a risque: à propos de 128 cas* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

- Mombazet, A. (2010). *Le pharmacien d'officine face au patient dialysé Réalisation d'un outil de formation destiné à l'équipe officinale* (Doctoral dissertation, < bound method Organization. get_name_with_acronym of< Organization: Université de Lorraine>>).
- Moulin, B. (2010). Mode d'action des diurétiques. Néphrologie 4eme édition elipses: p18
- Montani, D., Jaïs, X., Ioos, V., Sitbon, O., Simonneau, G., & Humbert, M. (2004). Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. *La Revue de médecine interne*, *25*(10), 720-731.

N

- Napoli, E., Siracusa, L., & Ruberto, G. (2020). New tricks for old guys: Recent developments in the chemistry, biochemistry, applications and exploitation of selected species from the Lamiaceae Family. *Chemistry & biodiversity*, *17*(3), e1900677.
- National Research Council. (2011). Guide)for the Care and Use of Laboratory Animals (8th ed.). Washington, DC: The National Academies Press https://doi.org/10.17226/12910
- Neagu, E., Paun, G., Ungureanu, O., & Radu, G. L. (2019). Antioxidant activity and phenolics content of Capsella bursa-pastoris and Marrubium vulgare depending on environmental factors. *Environmental Engineering & Management Journal (EEMJ)*, *18*(7).
- Ntchapda, F., Maidadi, B., Talla, E. R., Hamadjida, A., & Seke Etet, P. F. (2022). Diuretic activity of the aqueous roots extract of Leptadenia hastata (Asclepiadaceae) in rats. The Journal of Phytopharmacology, 11(1), 40–46.

O

- Ozenda, P. (2004). Flore et végétation des sahara. 3éme Ed: CNRS édition.
- Okur, M., Karakaş, N., Karadag, A., Yilmaz, R., & Demirci, F. (2019). In vitro cytotoxicity evaluation of Marrubium vulgare L. methanol extract. *Journal of Research in Pharmacy*, *23*(4).
- Okusa, M. D., & Ellison, D. H. (2007). Physiology and pathophysiology of diuretic action. In *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology & Pathophysiology 1-2* (pp. 1051-1094). Elsevier

P

- Pirani, J. R., & Prado, J. (2012). Embryopsida, a new name for the class of land plants. *Taxon*, *61*(5), 1096-1098.
- Paula de Oliveira, A., Santin, J. R., Lemos, M., Klein Júnior, L. C., Couto, A. G., Meyre da Silva Bittencourt, C., ... & Faloni de Andrade, S. (2011). Gastroprotective activity of

methanol extract and marrubiin obtained from leaves of Marrubium vulgare L.(Lamiaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *63*(9), 1230-1237.

- Presne, C., Monge, M., Mansour, J., Oprisiu, R., Choukroun, G., Achard, J. M., & Fournier, A. (2007). Thérapeutique diurétique. *Néphrologie & thérapeutique*, *3*(6), 392-426.
- Presne, C., Monge, M., Mansour, J., Oprisiu, R., Choukroun, G., Achard, J. M., & Fournier, A. (2004). Thérapeutique diurétique. *EMC-Néphrologie*, *1*(3), 73-111.
- Prud'homme, L. (2002). Les diurétiques sont des outils thérapeutiques importants. Le Médecin du Québec, 37(6).
- Potllapalli, S., Narumalla, J., Naga, T. P. A., Govindadas, D., & Chikkannasetty, S. S. (2017). Study of diuretic activity of aqueous extract of Amaranthus spinosus Linn on rats. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 6(1), 141–144. https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20164769

Q

- Quezel, P., & Santa, S. (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales*. Eds. du Centre Nat. de la Recherche Scientifique

R

- Rigano, D., Arnold, N. A., Bruno, M., Formisano, C., Grassia, A., Piacente, S., ... & Senatore, F. (2006). Phenolic compounds of Marrubium globosum ssp. libanoticum from Lebanon. *Biochemical Systematics and Ecology*, *34*(3), 256-258.
- Rousselot, J. F. (2004). Œdème pulmonaire. *EMC-Vétérinaire*, *1*(6), 231-244.

- Rombi, M., & Robert, D. (2007). *120 plantes médicinales: composition, mode d'action et intérêt thérapeutique:... de l'ail à la vigne rouge*. Alpen.
- Raynaud, J. (2005). *Prescription et conseil en phytothérapie*. Technique et Documentation.

- Rezgui, M., Majdoub, N., Mabrouk, B., Baldisserotto, A., Bino, A., Kaab, L. B., & Manfredini, S. (2020). Antioxidant and antifungal activities of marrubiin, extracts and essential oil from Marrubium vulgare L. against pathogenic dermatophyte strains. *Journal de Mycologie Médicale*, *30*(1), 100927.

S

- Sofiane, I., & Seridi, R. (2024). Ethnomedicine exploration of medicinal plants: Fumaria capreolata L. and Calendula suffruticosa Vahl in Numidia (north-eastern Algeria). *Biodiversity: Research and Conservation*, *70*, 19-32. https://doi.org/10.14746/biorc.2023.70.3

- Stulzer, H. K., Tagliari, M. P., Zampirolo, J. A., Cechinel-Filho, V., & Schlemper, V. (2006). Antioedematogenic effect of marrubiin obtained from Marrubium vulgare. *Journal of ethnopharmacology*, *108*(3), 379-384.
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2001). Atlas de poche de physiologie (pp. 148–180). Édition de Médecine-Sciences Flammarion.
- Seldin, D. W., & Giebisch, G. H. (Eds.). (1997). *Diuretic agents: clinical physiology and pharmacology*. Academic Press.
- Sica, D. A. (2007). 21 Diuretics. *Side Effects of Drugs Annual*, *29*, 219-224.
- Shimoni, Y. (1991). Loop diuretics block calcium currents in cardiac cells. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *23*(11), 1209-1213.
- Semama, D. S. (2006). Diurétiques et prématuré. *Archives de pédiatrie*, *13*(4), 379-387.
- Shah, S. U., Anjum, S., & Littler, W. A. (2004). Use of diuretics in cardiovascular disease:(2) hypertension. *Postgraduate medical journal*, *80*(943), 271-276.
- Schetz, M. (2004). Should we use diuretics in acute renal failure?. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *18*(1), 75-89.
- Schneider, E. G., & McLANE, L. A. (1977). Evidence for a peritubular-to-luminal flux phosphate in the dog kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *232*(2), F159-F166.

U

- Uyen, M. B. C. (2010). *Adaptation de la posologie des anti-cancéreux à la fonction rénale* (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en pharmacie, Université Paris XI, Faculté de pharmacie Chantenay Malabry, p: 106, France).

V

- Volak J., Stodola J,1983, Les plantes médicinales. Ed : Gründ, P : 29-32.

W

- Wilcox, C. S. (1999, November). Metabolic and adverse effects of diuretics. In *Seminars in nephrology* (Vol. 19, No. 6, pp. 557-568).

Y

- Yassine, D. (2012). Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en urgence (A propos de 140 cas). Thèse de doctorat en pharmacie. Université Sidi Mohammed ben Abdallah, faculté de Médecine et de Pharmacie FES. 98p .

Annexes

Annexe

Tableau 1 : Effet des extraits aqueux de Marrubium Vulgare sur le volume d'excrétion urinaire

Groupe expérimentale	Volume des urines			
	1 heure et 30 minutes	3 heures	4 heures et 30 minutes	Total
témoin	**1,14** 0,48785244+-	**0,64** 0,53197744+-	**0,28** 0,41922548+-	**2,06** 0,92290303+-
Dose 1	**3,68** 1,27749755+-	**0,52** 0,19235384+-	**0,27** 0,31144823+-	**4,47** 1,68804621+-
Dose 2	**2,28** 1,64377614+-	**0,66** 0,50299105+-	**0,28** 0,10954451+-	**3,22** 1,92535711+-
Dose 3	**2,18** 0,9338094+-	**0,16** 0,11401754+-	**0,12** 0,16431677+-	**2,46** 1,13710158+-
medicament	**3,52** 0,43817805+-	**0,3** 0,47958315+-	**0,03** 0,04472136+-	**3,85** 0,51720402+-

Évolution du volume urinaire (mL) chez les rats après administration des extraits aqueux de Marrubium vulgare à différentes doses, comparé au témoin et au furosémide.

Tableau 2 : Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Sodium dans les urines des rats

	Témine	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Furosemide
Témine		**0.001**	**0.083**	**0.001**	**0.101**
Dose 1			**0.178**	**0.990**	**0.148**

Dose 2				**0.366**	**1.000**
Dose 3					**0.314**
Furosemide					

Effet des extraits aqueux de Marrubium vulgare sur la concentration des ions sodium (Na^+) dans les urines des rats.

Tableau 3 : Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Potassium dans les urines des rats

	Témine	**Dose 1**	**Dose 2**	**Dose 3**	**Furosemide**
Témine		**0.363**	**0.438**	**0.588**	**0.020**
Dose 1			**0.014**	**0.024**	**0.548**
Dose 2				**0.999**	**0.000**
Dose 3					**0.001**
Furosemide					

Effet des extraits aqueux de Marrubium vulgare sur la concentration des ions potassium (K^+) dans les urines des rats.

Tableau4: Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur la concentration des ions de Chlore dans les urines des rats

	Témine	**Dose 1**	**Dose 2**	**Dose 3**	**Furosemide**
Témine		**0.010**	**0.014**	**0.967**	**0.047**
Dose 1			**1.000**	**0.039**	**0.947**
Dose 2				**0.056**	**0.980**
Dose 3					**0.161**
Furosemide					

Effet des extraits aqueux de Marrubium vulgare sur la concentration des ions chlorure (Cl^-) dans les urines des rats.

Tableau 5 : Effet des extraits aqueux de *Marrubium vulgare* sur le ph dans les urines des rats

	Témine	**Dose 1**	**Dose 2**	**Dose 3**	**Furosemide**

Témine		**0.870**	**0.967**	**0.998**	**0.998**
Dose 1			**0.998**	**0.967**	**0.967**
Dose 2				**0.998**	**0.998**
Dose 3					**1.000**
Furosemide					

Effet des extraits aqueux de Marrubium vulgare sur le pH urinaire des rats.

Tableau 6 : L'index saluritique

Groupe expérimentale	Na+	K+	Cl-
Témoin	**52.58**	**46.04**	**81.78**
Dose 1	**71.8**	**50.58**	**94.44**
Dose 2	**62.98**	**42.46**	**93.86**
Dose 3	**70.06**	**42.46**	**83.94**
Furosemide	**62.58**	**54.32**	**91.98**

Figure 1 : Index saluritique calculé à partir des concentrations de Na^+, K^+ et Cl^- dans les urines après traitement avec les extraits de Marrubium vulgare

