



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <https://oatao.univ-toulouse.fr/27472/>

Frangne, Lucie . *Intérêts des plantes contenant des polyphénols dans les troubles rénaux et urinaires, chez les animaux*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2020, 135 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

INTÉRÊTS DES PLANTES CONTENANT DES POLYPHENOLS DANS LES TROUBLES RENAUX ET URINAIRES, CHEZ LES ANIMAUX

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

FRANGNE Lucie

Née, le 19/02/1994 à MONTPELLIER (34)

Directrice de thèse : Mme Nathalie PRIYMENKO

JURY

PRESIDENTE :
Mme Béatrice DULY-BOUHANICK

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Nathalie PRIYMENKO
Mme Aude FERRAN

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur: Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES (hors classe)

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **BOLON Pierrick**, *Production et pathologie aviaire*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
- Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
- Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

- Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
- M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

Remerciements

À Madame la professeure Béatrice Duly-Bouhanick,

Professeure de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Rangueil, Université Paul Sabatier
de Toulouse

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux.*

À Madame la Professeure Nathalie Priymenko,

Maître de conférences en Alimentation et Botanique appliquée à l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse, pour m'avoir guidée tout
au long de mon travail de recherche.*

À Madame la Professeure Aude Ferran,

Maître de Conférences en Physiologie à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour avoir accepté d'être assesseur de ma thèse, pour votre disponibilité et votre soutien.

Table des matières :

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
I. Intérêt des polyphénols en phytothérapie.....	15
I.1 Présentation des polyphénols.....	15
I.1.1 Définition.....	15
I.1.2 Classification.....	16
I.2 Localisation et synthèse dans les plantes.....	19
I.3 Influence des procédés de fabrication sur les teneurs en polyphénols des formes galéniques 22	
I.3.1 Formes galéniques utilisées en phytothérapie vétérinaire et processus de fabrication ..	23
I.3.2 Les étapes des processus de fabrication influençant la teneur ou la qualité des polyphénols (procédés technologiques)	25
I.4 Biodisponibilité dans l'organisme	29
I.5 L'intérêt grandissant des polyphénols contenus dans les plantes.....	32
II. Monographie et propriétés des plantes riches en polyphénols et agissant sur le système uro- néphrologique	34
II.1 Les plantes contenant des polyphénols et ayant des propriétés thérapeutiques lors de trouble rénal.....	34
II.1.1 <i>Orthosiphon Orthosiphon stamineus</i>	34
II.1.1.1 Aspects botaniques	34
II.1.1.2 Composition et parties utilisées.....	34
II.1.1.3 Propriétés uro-néphrologiques	35
II.1.2 <i>Tribulus Tribulus terrestris</i>	48
II.1.2.1 Aspects botaniques	48
II.1.2.2 Composition et parties utilisées.....	49
II.1.2.3 Propriétés uro-néphrologiques	49
II.1.3 Pissenlit <i>Taraxacum officinale</i>	60
II.1.3.1 Aspects botaniques	60
II.1.3.2 Composition et parties utilisées.....	60
II.1.3.3 Propriétés uro-néphrologiques	60
II.1.4 <i>Lespedeza Lespedeza capitata</i>	65

II.1.4.1	Aspects botaniques	65
II.1.4.2	Composition et parties utilisées	66
II.1.4.3	Propriétés uro-néphrologiques	66
II.1.5	Ortie dioïque <i>Urtica dioica</i>	66
II.1.5.1	Aspects botaniques	66
II.1.5.2	Composition et parties utilisées	66
II.1.5.3	Propriétés uro-néphrologiques	67
II.2	Les plantes contenant des polyphénols et ayant des propriétés thérapeutiques lors de trouble vésical	73
II.2.1	Busserole <i>Arctostaphylos uva ursi</i>	73
II.2.1.1	Aspects botaniques	73
II.2.1.2	Composition et parties utilisées	73
II.2.1.3	Propriétés uro-néphrologiques	74
II.2.2	Canneberge <i>Vaccinium macrocarpon</i>	75
II.2.2.1	Aspects botaniques	75
II.2.2.2	Composition et parties utilisées	75
II.2.2.3	Propriétés uro-néphrologiques	75
II.2.3	Reine des prés <i>Filipendula ulmaria</i>	86
II.2.3.1	Aspects botaniques	86
II.2.3.2	Composition et parties utilisées	86
II.2.3.3	Propriétés uro-néphrologiques	86
II.2.4	Solidage <i>Solidago virga aurea</i>	92
II.2.4.1	Aspects botaniques	92
II.2.4.2	Composition et parties utilisées	92
II.2.4.3	Propriétés uro-néphrologiques	93
II.3	Bilan des propriétés thérapeutiques des plantes étudiées	94
III.	Applications pratiques en médecine vétérinaire	95
III.1	Affections rénales	95
III.1.1	Orthosiphon <i>orthosiphon stamineus</i>	95
III.1.1.1	Formes galéniques disponibles	95
III.1.1.2	Posologies indiquées par espèce animale	95
III.1.1.3	Contre-indications et toxicité	95
III.1.1.4	Associations possibles	96
III.1.2	Tribulus <i>Tribulus terrestris</i>	97

III.1.2.1	Formes galéniques disponibles	97
III.1.2.2	Posologies indiquées par espèce animale	97
III.1.2.3	Contre-indications et toxicité	97
III.1.2.4	Associations possibles	98
III.1.3	Pissenlit <i>Taraxacum officinale</i>	98
III.1.3.1	Formes galéniques disponibles	98
III.1.3.2	Posologies indiquées par espèce animale	99
III.1.3.3	Contre-indications et toxicité	99
III.1.3.4	Associations possibles	99
III.1.4	Lespedeza <i>Lespedeza capitata</i>	99
III.1.4.1	Formes galéniques disponibles	99
III.1.4.2	Posologies indiquées par espèce animale	100
III.1.4.3	Contre-indications et toxicité	100
III.1.4.4	Associations possibles	100
III.1.5	Ortie dioïque <i>Urtica dioica</i>	100
III.1.5.1	Formes galéniques disponibles	100
III.1.5.2	Posologies indiquées par espèce animale	100
III.1.5.3	Contre-indications et toxicité	101
III.1.5.4	Associations possibles	101
III.1.6	Exemples de schémas thérapeutiques	101
III.2	Affections vésico-urétrales	104
III.2.1	Busserole <i>Arctostaphylos uva ursi</i>	104
III.2.1.1	Formes galéniques disponibles	104
III.2.1.2	Posologies indiquées par espèce animale	104
III.2.1.3	Contre-indications et toxicité	105
III.2.1.4	Associations possibles	105
III.2.2	Canneberge <i>Vaccinium macrocarpon</i>	108
III.2.2.1	Formes galéniques disponibles	108
III.2.2.2	Posologies indiquées par espèce animale	108
III.2.2.3	Contre-indications et toxicité	108
III.2.2.4	Associations possibles	108
III.2.3	Reine des prés <i>Filipendula ulmaria</i>	110
III.2.3.1	Formes galéniques disponibles	110
III.2.3.2	Posologies indiquées par espèce animale	110

III.2.3.3	Contre-indications et toxicité	110
III.2.3.4	Associations possibles	111
III.2.4	Solidage <i>Solidago virga aurea</i>	111
III.2.4.1	Formes galéniques disponibles	111
III.2.4.2	Posologies indiquées par espèce animale	111
III.2.4.3	Contre-indications et toxicité	112
III.2.4.4	Associations possibles	112
III.2.5	Exemples de schémas thérapeutiques : Les cystites	112
Conclusion :		120
Bibliographie :		122

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Un exemple de polyphénol : la quercétine.	15
Figure 2 : Représentation moléculaire de l'acide protocatéchique.	17
Figure 3 : Représentation moléculaire de l'acide caféique.	17
Figure 4 : Représentations moléculaires des monolignols d'alcool hydroxycinnamylique.	19
Figure 5 : Représentation moléculaire du resveratrol.	19
Figure 6: Exemples de réactions catalysées par les stilbènes synthases et formant des stilbènes (Chong et al. 2009).	21
Figure 7 : Représentation simplifiée des différentes voies de synthèse des polyphénols d'après (Yang et al. 2016 ; Maeda, Dudareva 2012)	22
Figure 8 : Effet inhibiteur des extraits d' <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. sur la cristallisation de l'oxalate de calcium <i>in vitro</i> (Zhong et al. 2012).	40
Figure 9 : Effets anti-lithiasiques des extraits D' <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. étudiés, (d'après Zhong et al. 2012).....	41
Figure 10 : Schéma explicatif des protocoles expérimentaux employés.	55
Figure 11 : Photographie en microscopie optique de la formation des cristaux d'oxalate de calcium dans le groupe témoin (A), en présence de taraxastérol (B), en présence de l'extrait aqueux de pissenlit (C), et en présence de citrate de potassium (D) (X400) (d'après Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018b).	63
Figure 12 : Représentation microscopique de l'adhérence des souches E. coli C1-50, C2-48 et C3-48 aux cellules MDCK après mise en culture avec des échantillons d'urine prélevés sur des chiens avant trente jours et soixante jours après l'administration d'un extrait de canneberge (d'après Chou et al. 2016).	77
Figure 13 : Présentations des différents composés phénoliques testés ainsi que de leur structure chimique (d'après González de Llano et al. 2015).....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Présentation des différents flavonoïdes et de leur représentation moléculaire..	16
Tableau 2 : Présentation des différentes catégories de tanins et de leur représentation moléculaire.....	18
Tableau 3 : Présentation des différents traitements administrés aux groupes de rats sur sept jours.....	38
Tableau 4 : Présentation des différents groupes de rats et des traitements effectués dans Manshor <i>et al.</i> , 2013	42
Tableau 5 : Présentation des différentes modalités des traitements expérimentaux appliqué (d'après Sarshar <i>et al.</i> 2017).	46
Tableau 6 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Kannappan <i>et al.</i> , 2010).	47
Tableau 7 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Al-Ali <i>et al.</i> 2003).	57
Tableau 8 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Saurabh <i>et al.</i> 2012).	59
Tableau 9 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Hook <i>et al.</i> 1993).	61
Tableau 10 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Yousefi Ghale-Salimi <i>et al.</i> 2018a).	64
Tableau 11 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Hajhashemi, Klooshani 2013). * volumes administrés équivalents entre tous les groupes. ** Volumes injectés équivalents entre tous les groupes.....	68
Tableau 12 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Zhang <i>et al.</i> 2014).....	69
Tableau 13 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Salih 2015). ...	70
Tableau 14 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Jensen <i>et al.</i> 2017).....	82
Tableau 15 : Présentation des différentes modalités de traitement (d'après Han <i>et al.</i> 2007).	83

Tableau 16 : Présentation des différentes modalités de traitement (d'après Ali et Saeed, 2012).....	85
Tableau 17 : Présentation des différentes modalités de traitement (d'après Katanić et al. 2017).....	88
Tableau 18 : Principales activités et propriétés thérapeutiques des plantes étudiées (++ : activité marquée ; + : activité modérée).....	94
Tableau 19 : Indications thérapeutiques et associations des différentes plantes à propriétés majoritairement rénales (d'après May 2014)	96
Tableau 20 : Indications thérapeutiques et associations des différentes plantes à propriétés majoritairement vésico-urétrales (d'après May, 2014).....	106
Tableau 21 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées à la busserole et de leur intérêt thérapeutique dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques (d'après May, 2014).....	107
Tableau 22 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées à la canneberge et de leur intérêt dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques (d'après May, 2014).....	109
Tableau 23 : Facteurs de risque impliqués dans la formation des cristaux d'oxalate de calcium (d'après Finkielstein et Goldfarb, 2006).....	113
Tableau 24 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées dans le cadre d'un traitement ou en prévention d'une cystite avec des calculs d'oxalate de calcium (d'après May ,2014).....	115
Tableau 25 : Facteurs de risque impliqués dans la formation des cristaux de struvite (d'après Bartges et Callens, 2015).....	116
Tableau 26 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées dans le cadre d'un traitement ou en prévention d'une cystite avec des calculs de struvite (d'après May, 2014).	118
Tableau 27 : Présentation des différentes combinaisons de plantes recommandées en fonction des caractéristiques des cystites (d'après May, 2014).....	119

LISTE DES ABRÉVIATIONS

UV : Ultra-violet

EPS : Extraits fluides glycéринés de plantes fraîches standardisés

LPH : Lactase Phlorizine Hydrolase

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

RSV : Resvératrol

OPN : Ostéopontine

MRCh : Méthyl

UPEC : *Escherichia Coli* UroPathogène

ROS : Oxygène réactif

SOD : Enzyme superoxyde dismutase

GPx : Glutathion peroxydase

MDCK : Cellule canine de Madin-Darby

AFM : Microscopie à force atomique

UFC : Unité Formant Colonie

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

COX 1 : Cyclooxygénase 1

COX 2 : Cyclooxygénase 2

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

MRC : Maladie Rénale Chronique

CaOx : Cristaux d'oxalate de calcium

INTRODUCTION

Depuis les années 80, les thérapeutiques dites non conventionnelles ou complémentaires sont de plus en plus étudiées et utilisées par les professionnels de santé, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire. Parmi ces outils thérapeutiques, la phytothérapie qui, autrefois était enseignée dans les écoles vétérinaires, fait un grand retour. Cette médecine complémentaire, comme sa dénomination l'indique, ne doit pas s'envisager par opposition à l'allopathie ou médecine conventionnelle, mais plutôt comme un complément. En effet, là où l'allopathie donne pour objectif de soigner un symptôme, les plantes, par la multitude de principes actifs qu'elles contiennent et leurs synergies, traitent l'individu dans sa globalité. En outre, la profession vétérinaire doit faire face actuellement à des consommateurs avertis aspirant à des médecines dites plus naturelles, conscients des dangers de l'utilisation non raisonnée de certains médicaments et des problèmes d'antibiorésistance.

Les polyphénols qui sont des phyto-micronutriments contenus dans les végétaux, présentent un intérêt pharmaceutique en médecine humaine et vétérinaire. Les études actuelles tendent à relier une partie des propriétés médicales des plantes utilisées en phytothérapie, à leur teneur en polyphénols. En particulier, la recherche sur les plantes présentant des propriétés uro-néphrologiques s'est intensifiée, apportant progressivement des preuves scientifiques à l'utilisation historique de ces plantes. En effet, les affections uro-néphrologiques constituent une part non négligeable des troubles en médecine vétérinaire. Elles regroupent de nombreuses pathologies vésico-urétrales et rénales telles que des infections du tractus urinaire (cystites bactériennes, pyélonéphrites), des cystites idiopathiques, des urolithiases (lithiase vésicale, rénale, urétrale), des insuffisances rénales aiguës, des insuffisances rénales chroniques etc.

La présente thèse vétérinaire se donne donc pour objectif, de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les propriétés uro-néphrologiques de plusieurs plantes riches en polyphénols utilisées en phytothérapie. Pour ce faire, il convient, dans un premier temps, d'éclaircir la notion de polyphénols, de phytothérapie, et de déterminer s'il est légitime de penser que les polyphénols des plantes ont un intérêt thérapeutique. Par la suite, nous détailleront les propriétés uro-néphrologiques de plusieurs plantes riches en polyphénols. Enfin, nous présenteront les différentes applications pratiques résultant de ces propriétés, en médecine vétérinaire.

I. Intérêt des polyphénols en phytothérapie

I.1 Présentation des polyphénols

I.1.1 Définition

Les polyphénols contenus dans les plantes correspondent à des phyto-micronutriments synthétisés par les végétaux et présents sous forme conjuguée à des glycosides. Ils sont issus de leur métabolisme secondaire et agissent contre les agressions environnementales. On distingue environ huit milles composés divisés en cinq grandes catégories que sont : les **flavonoïdes**, les **acides phénoliques**, les **lignanes**, les **stilbènes** et les **tanins** qui sont pour la plupart issus de la polymérisation des flavonoïdes. Néanmoins, cette classification n'est pas exhaustive et entièrement correcte. En effet, par définition, les polyphénols sont des molécules possédant plusieurs groupements phénols, c'est-à-dire un noyau aromatique sur lequel sont présents un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s) (-OH). Or, certaines molécules contenues dans les catégories citées plus haut ne possèdent aucun groupe hydroxyle, pour autant, elles sont dites comme appartenant aux composés polyphénoliques. Au contraire, certains composés n'appartenant pas à ces catégories, possèdent toutes les caractéristiques des polyphénols. C'est le cas notamment de certains quinones ou phloroglucinols, d'où la difficulté de définir avec exactitude ce qui est entendu par la dénomination « polyphénols » dans la littérature (Hennebelle et al. 2004).

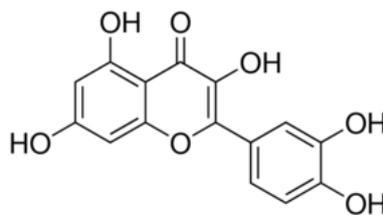
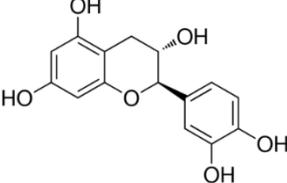
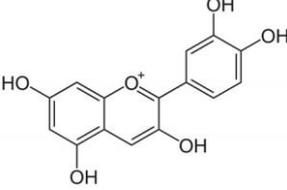
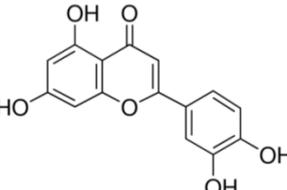
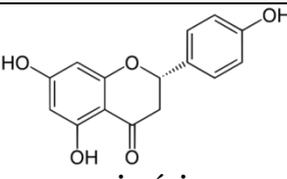
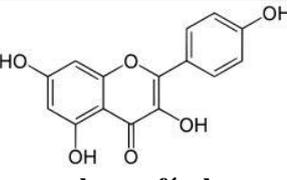
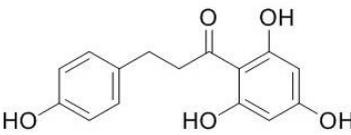


Figure 1 : Un exemple de polyphénol : la quercétine.
Source : www.sigmaaldrich.com

I.1.2 Classification

Les **flavonoïdes** sont eux-mêmes divisés en fonction de leur degré d'oxydation (Wichtl, Anton 2003) :

Tableau 1 : Présentation des différents flavonoïdes et de leur représentation moléculaire
Source images: www.sigmaaldrich.com

Flavonoïdes	Exemples de molécules	Représentation
Flavanols	catéchine	 <p>catéchine</p>
Anthocyanidines	cyanidine, pélargonidine	 <p>pélargonidine</p>
Flavones	apigénine, diosmine, lutéoline	 <p>lutéoline</p>
Flavanones	naringénine, naringine, hespérétine, hespérénédine	 <p>naringénine</p>
Flavonols	quercétine, kaempférol, myricétine, fisétine, morine	 <p>kaempférol</p>
Chalcones	phlorétine, phloridzine	 <p>phlorétine</p>

Les **acides phénoliques** sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque (C6-C1) ou de l'acide cinnamique (C6-C3). Parmi les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1), on retrouve : l'acide protocatéchique (tilleul) dont la représentation est la suivante :

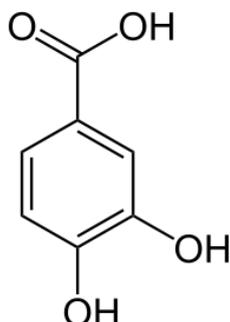


Figure 2 : Représentation moléculaire de l'acide protocatéchique.
Source image : www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

Parmi les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique (C6-C3), on retrouve l'acide caféique (café, camomille) dont la représentation est la suivante :

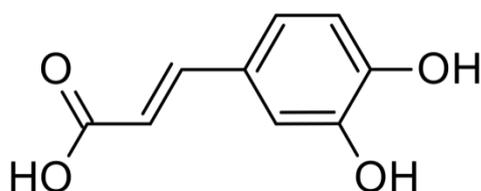
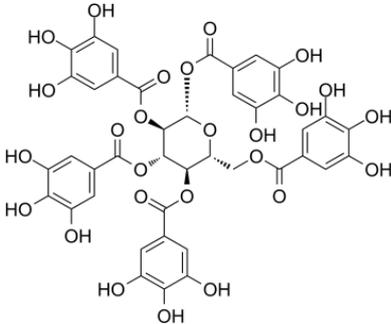
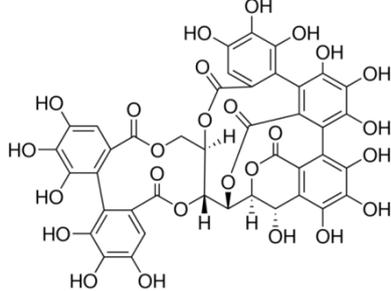
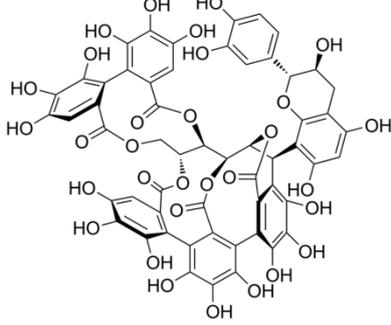
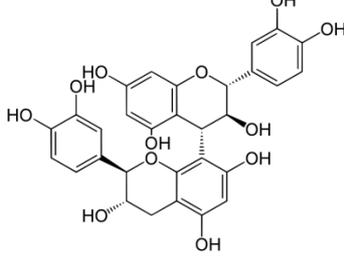


Figure 3 : Représentation moléculaire de l'acide caféique.
Source image : www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

Les **tanins** sont divisés en quatre catégories : les **gallotanins**, les **ellagitanins**, les **tanins complexes** et les **tanins condensés** ; représentées dans le tableau suivant. Les gallotanins et les ellagitanins résultent de l'association d'un glucide avec respectivement un acide gallique et un acide ellagique. Les tanins complexes sont constitués d'une unité de gallotanin ou d'ellagitanin associée à une molécule de catéchine. Les tanins condensés sont des polymères de flavanols.

Tableau 2 : Présentation des différentes catégories de tanins et de leur représentation moléculaire.
 Source images: www.sigmaaldrich.com

Catégories de tanins	Exemple de molécules
Gallotanins	 <p>ester d'acide pentagallique</p>
Ellagitanins	 <p>castalagine</p>
Tanins complexes	 <p>acutissimine</p>
Tanins condensés	 <p>proanthocyanidol</p>

Les **lignines** sont des hétéropolymères aromatiques complexes dérivés principalement de 3 monolignols d'alcool hydroxycinnamylique : l'alcool coumarylique, l'alcool coniférylique, l'alcool sinapylique ; représentés ci-dessous.

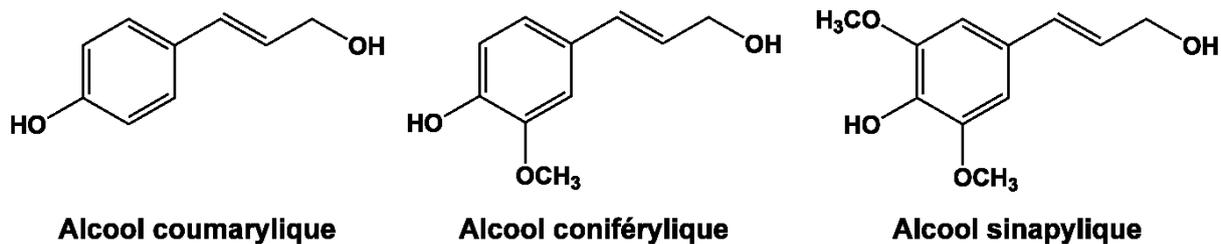


Figure 4 : Représentations moléculaires des monolignols d'alcool hydroxycinnamylique.
 Source images: www.societechimiquedefrance.fr

Les **stilbènes** sont des composés phénoliques constitués de deux noyaux benzéniques reliés par un pont éthène (Bruneton 2009). Le resvératrol (3-4'-5-trihydroxystilbène), représenté ci-dessous, est le principal stilbène retrouvé dans l'alimentation.

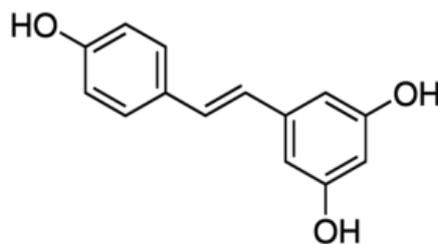


Figure 5 : Représentation moléculaire du resvératrol.
 Source image : www.sigmaldrich.com

I.2 Localisation et synthèse dans les plantes

Les polyphénols correspondent majoritairement à des pigments qui vont contribuer à donner les couleurs des feuilles automnales ou bien des fleurs et des fruits. On les retrouve dans toutes les parties des plantes : racine, tiges, fleurs, feuilles ; à des quantités variables (Wichtl, Anton 2003).

Leurs rôles au sein des plantes sont multiples, à savoir :

- La structuration des parois des cellules végétales (lignines, esters féruliques, tanins etc.) ;
- La formation des couleurs des feuilles ou des fleurs qui permettent d'attirer les pollinisateurs notamment ;
- La défense vis-à-vis des prédateurs (composés phénoliques toxiques, amers etc.). Leur synthèse est notamment augmentée lors de parasitisme de la plante.

La majorité des composés phénoliques des plantes sont synthétisés à partir de la phénylalanine et de la tyrosine. Le précurseur direct des phénols est l'acide cinnamique qui est obtenu par désamination de la phénylalanine. Les principaux flavonoïdes, les lignines, les anthocyanes et les tanins sont alors synthétisés par diverses voies.

Synthèse des flavonoïdes :

Tous les flavonoïdes dérivent du 1,3-diphénylpropane issu de la condensation de trois molécules de malonylCoA avec une molécule de 4-coumaroylCoA pour former une chalcone intermédiaire. Une chalcone isomérase convertit la chalcone en un flavanone qui par l'action de différentes enzymes donne des flavones, isoflavones, dihydroflavonols, flavonols et anthocyanidines.

Synthèse des tanins :

Les gallotanins et les ellagitanins sont obtenus à partir de l'acide gallique issu de la voie de l'acide shikimique. Les tanins complexes étant composés d'une molécule de catéchine associée à une unité de gallotanin ou d'ellagitanin, ils sont obtenus à partir de ces derniers. Les tanins condensés sont des polymères de flavanols, ils sont donc obtenus par une voie similaire à celle des flavanoïdes, par l'intermédiaire d'une chalcone.

Synthèse des lignines :

De même que pour les flavonoïdes, les lignines dérivent du p-coumaroyl CoA.

Synthèse des stilbènes :

La synthèse des stilbènes est initiée par une enzyme propre aux plantes les produisant : la stilbène synthase. La synthèse se fait à partir de trois molécules de malonyl-CoA et d'un dérivé ester-CoA d'acide hydroxycinnamique (p-coumaroyl-CoA ou p-cinnamoyl-CoA le plus souvent) (Chong et al. 2009).

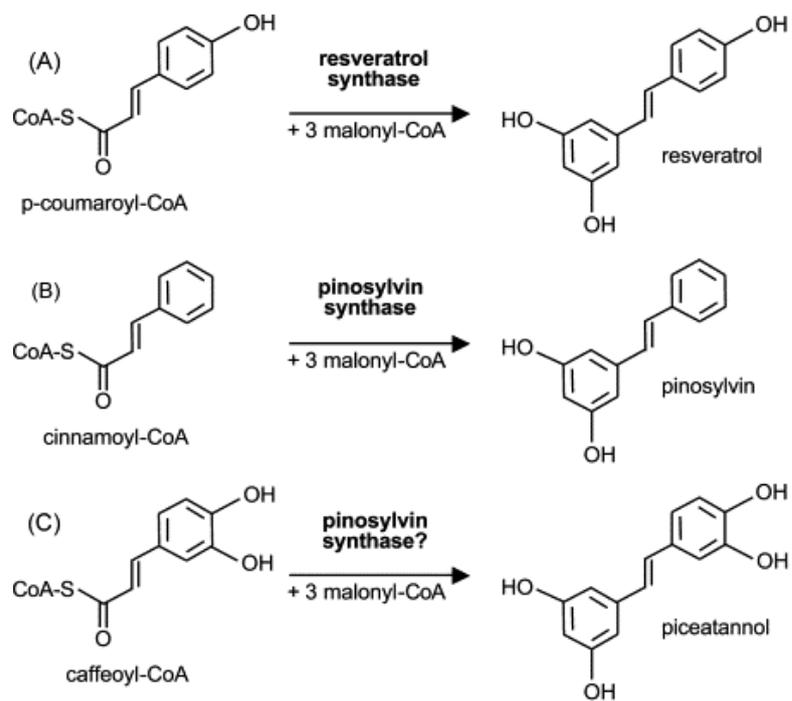


Figure 6: Exemples de réactions catalysées par les stilbènes synthases et formant des stilbènes (Chong et al. 2009).

Le schéma bilan suivant résume les voies de synthèse naturelle des polyphénols :

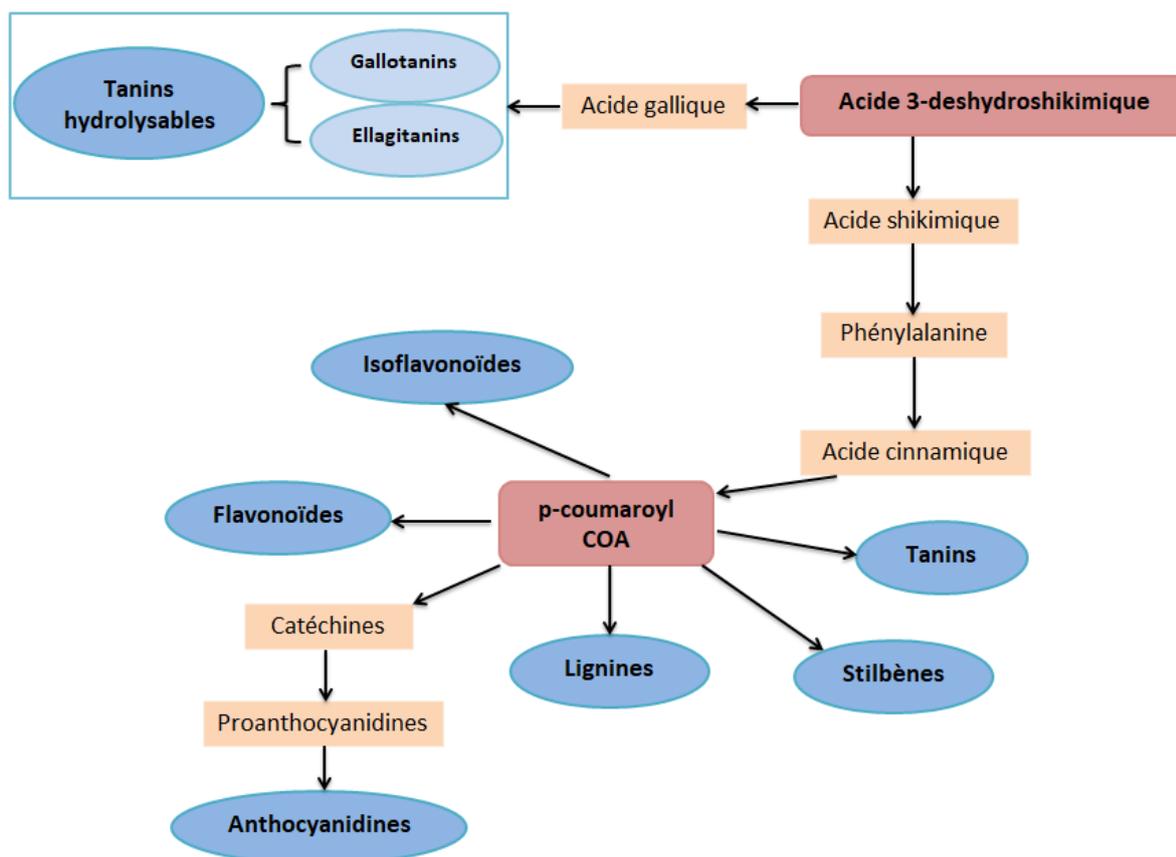


Figure 7 : Représentation simplifiée des différentes voies de synthèse des polyphénols d'après (Yang et al. 2016 ; Maeda, Dudareva 2012)

I.3 Influence des procédés de fabrication sur les teneurs en polyphénols des formes galéniques

De la culture des plantes à la fabrication des différentes formes galéniques utilisées en phytothérapie, certaines étapes peuvent conduire à altérer la structure ou à détruire les polyphénols présents.

I.3.1 Formes galéniques utilisées en phytothérapie vétérinaire et processus de fabrication

En phytothérapie traditionnelle, il est possible d'administrer la plante entière ou un extrait de celle-ci uniquement. On peut soit utiliser la plante fraîche soit la sécher puis la présenter en tisane, en infusion ou en décoction. Il est rare en médecine vétérinaire de préparer directement les plantes. Les formes galéniques utilisées le plus couramment sont les gélules de poudre ou de nébulisât, les macérâts, les teintures mères, ou bien les extraits liquides mélangés à de la glycérine. Les extraits liquides peuvent aussi être mélangés à de l'alcool, mais les petits animaux sont sensibles à cette substance (en particulier les chats et les Nouveaux Animaux de Compagnie), c'est pourquoi on n'utilise pas ce type d'extrait en général pour les animaux de compagnie. En revanche, rien ne s'oppose à son utilisation chez le cheval ou les ruminants. Par ailleurs, pour des raisons pratiques, il est très fréquent d'utiliser les plantes en phytothérapie sous forme d'extraits liquides de plantes standardisés (EPS) ou bien de gélules de poudre. En principe, les gélules, les extraits liquides dont les EPS, les infusions, les tisanes et les décoctions sont réservées à la voie orale. Les huiles essentielles sont plutôt utilisées par voie locale (May, 2014).

3.1.1. Les tisanes (infusions et décoctions)

Les infusions sont destinées aux plantes fragiles, aux feuilles, aux sommités fleuries et aux plantes aromatiques. La plante est séchée, broyée, et placée dans une eau à 80°C durant 10 min (May, 2014). Après récolte, la plante est séchée, le plus souvent à l'air libre et rarement au soleil. En effet, les UV pourraient dégrader certains principes actifs. Les plantes peuvent par la suite être broyées, cependant cela fragilise la préparation qui est alors moins stable dans le temps. En effet, sous cette forme, les surfaces d'échanges avec l'air sont augmentées, les dégradations enzymatiques sont favorisées. Il est donc conseillé de garder la plante séchée entière à l'abri de l'humidité, de la chaleur, et de ne la couper qu'au dernier moment. La chaleur permet de libérer les principes actifs (hydrosolubles ou non) du cytoplasme de la plante, notamment en rompant la paroi et la membrane plasmique des cellules végétales. Suivant l'organe concerné, la plante sèche peut être conservée jusqu'à un an. L'infusion peut se conserver au réfrigérateur au maximum 48 h (Labre, 2017).

Les décoctions sont réservées aux parties dures et ligneuses des plantes (racines, tiges etc). La plante séchée est placée dans de l'eau froide qui sera portée à ébullition (20 à 40 g de

plante par litre d'eau). Le mélange doit bouillir 5 minutes puis infuser durant 10 minutes, suite à quoi il peut être filtré et proposé à l'animal (Labre, 2017) (May, 2014).

3.1.2. Les macérations (Teintures mères, teintures et extraits hydro-alcooliques glycéринés)

Les macérations consistent à laisser les plantes sous formes sèche ou fraîche dans un liquide d'extraction durant plusieurs heures voire plusieurs semaines. Le liquide d'extraction peut être, de l'alcool éthylique, de l'huile végétale, de l'eau et de la glycérine. Le plus souvent, on place 20 à 40g de plantes dans une eau peu minéralisée, à température ambiante pendant 12 h. C'est un procédé intéressant pour les substances sensibles aux températures élevées (May 2014)

La teinture mère est une macération alcoolique où la plante fraîche est placée dans de l'alcool à 60-80°. Le volume d'alcool représente dix fois le poids de plante déshydraté. Le titre alcoolique final de la préparation avoisine les 55-75°. La teinture simple est une macération de plante sèche dans de l'alcool à titre variable. En principe, 200 g de plante séchée est utilisé pour 1000 g d'alcool. Les extraits hydro-alcooliques glycéринés sont des macérations de plante fraîches dans de l'alcool glycéринé. Contrairement aux teintures, le taux alcoolique est de 20° environ, ce qui est faible (Morel 2008 ; Biber et al. 2005 ; Labre 2017).

3.1.3. Les nébulisâts en gélule ou comprimé

Un nébulisât est un extrait sec se présentant sous la forme de gélules ou de comprimés. Les principes actifs de la plante sont extraits via le passage d'un solvant à travers la poudre végétale puis l'évaporation du solvant afin obtenir un extrait sec. C'est ce que l'on appelle la lixiviation. Le solvant peut être de l'eau et l'on obtient alors un extrait sec aqueux, ou bien de l'alcool et l'on obtient alors un extrait sec hydro-alcoolique. L'évaporation du solvant s'effectue par pulvérisation de l'extrait liquide dans une enceinte traversée par un courant chaud. C'est ce que l'on appelle la nébulisation. On obtient alors un extrait sec qui peut être mis en gélule. Ce procédé ne permet pas de conserver les molécules volatiles telles que les huiles essentielles et certains principes actifs sont inévitablement dégradés. De plus, ces préparations sont peu stables dans le temps (Labre 2017 ; Morel, 2008).

3.1.4. Les Extraits liquides de Plantes Standardisés (EPS)

Les EPS sont fabriquées à partir de plantes fraîches et issues du procédé d'extraction phytostandard breveté (EP 1253927) (Dessouroux et al. 2011). La plante fraîche est congelée puis subit un cryobroyage (pulvérisation de la partie active de la plante en la broyant à froid sous azote liquide), permettant d'obtenir une poudre fine et homogène. S'en suivent plusieurs extractions avec pour solvant de l'alcool qui est ajouté progressivement. Une évaporation sous pression réduite est par la suite réalisée afin d'éliminer l'alcool, et l'extrait est mis en suspension dans une solution glycinée (15% d'eau et 85% de glycérine) qui permet une bonne conservation. Une comparaison des profils chromatographiques des teintures mères et d'EPS a montré que ces derniers permettaient de conserver un plus large spectre de composés présents en plus grandes concentrations dans les EPS par rapport à la teinture mère correspondante (Guilbot et al. 2013).

3.1.5. Les bourgeons en macérât concentré :

Les bourgeons de plante sont récoltés au printemps puis sont mis à macérer dans un mélange d'alcool glyciné. Après trois semaines de macération, le végétal est pressé, le liquide filtré puis dilué dixième dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine. L'extrait subit alors une étape d'agitation et de dynamisation similaire à celle effectuée lors de préparations homéopathiques. L'objectif de cette étape est d'augmenter le pouvoir thérapeutique du macérât. L'intérêt évoqué de ce type de préparation repose sur l'utilisation de tissus végétaux jeunes, riches en acides aminés, en vitamines, en facteurs de croissance etc (Goetz, 2006 ; Andrienne, 2008 ; Labre, 2017).

I.3.2 Les étapes des processus de fabrication influençant la teneur ou la qualité des polyphénols (procédés technologiques)

De la mise en culture des plantes jusqu'à la conception des différentes spécialités pharmacologiques, de multiples étapes peuvent altérer les composés phénoliques.

Lors de la culture :

Lors de la croissance des plantes, les pratiques agricoles et notamment le type de fertilisation ainsi que la fréquence, influencent les teneurs en polyphénols.

En 2016, une étude suédoise s'est intéressée aux teneurs totales en polyphénols et aux capacités antioxydantes totales de la laitue *L. sativa L.*, cultivée de façon traditionnelle ou biologique, avec 4 modes de fertilisation différents, sur une durée de 3 ans. Les 4 traitements utilisés étaient les suivants :

- Traitement A : Pas de fertilisation
- Traitement B : Fumier uniquement
- Traitement C : Poudre de roche (poudre fine issue de roche volcanique)
- Traitement D : Fumier et poudre de roche

Un traitement fertilisant additionnel avec du potassium a été ajouté aux cultures traditionnelles. La teneur totale en acides phénoliques des feuilles de laitue a été déterminée par une méthode de Chromatographie Liquide à Ultra-Haute Performance. La quantification individuelle des composés phénoliques a quant à elle été déterminée à l'aide d'un détecteur à barrette de diode UV aux longueurs d'absorbances correspondant aux composés voulus, à savoir : l'acide chlorogénique, l'acide tartrique, l'acide quinique, l'acide caféique, l'acide chicorique, l'acide férulique, la quercétine, l'isorhamnétine, le kaempférol. En parallèle, le statut minéral des plantes a également été évalué par un dosage de multiples nutriments tels que l'azote, le phosphore, le zinc, le cuivre, le magnésium, le potassium, l'aluminium et le calcium. A l'issue des expériences, dans tous les traitements de fertilisation, les teneurs en acides phénoliques totaux étaient plus élevées dans la culture traditionnelle en comparaison avec la biologique. Dans le système traditionnel, la teneur en acides phénoliques totaux était supérieure dans les laitues sans traitement fertilisant (traitement A) comparé aux traitements fertilisants (traitements B, C et D). Ces résultats n'ont pas été observés dans le cadre de la culture biologique. Sous fertilisation minérale, c'est-à-dire avec la complémentation potassique, la teneur en acides phénoliques était significativement inférieure à celle des traitements fertilisants, uniquement pour la culture traditionnelle. Ainsi, lors de la mise en culture traditionnelle, la laitue *L. sativa L.* présente des teneurs en acides phénoliques supérieures à celles d'une laitue cultivée biologiquement. Ces résultats peuvent être associés à des conditions plus stressantes en termes de déficit minéraux des plantes et/ou du sol. En effet, le statut minéral des plantes cultivées biologiquement était plus équilibré que celui des laitues cultivées traditionnellement. La corrélation entre le statut minéral de la plante et les

teneurs en acides phénoliques suggère que pour une plante présentant un meilleur statut nutritionnel, la synthèse et l'accumulation d'acides phénoliques sont diminuées (Sofa et al. 2016).

Ces résultats rejoignent ceux d'une étude récente de 2017 qui s'est intéressée aux variations des composés phénoliques présents dans le Berbéris à feuille de buis (*Berberis microphylla*), en fonction de la fertilisation mais aussi de l'intensité lumineuse. Les plants ont été soumis à trois niveaux de fertilisation différents durant deux ans (0,00 ; 3,36 et 6,72 g par plante d'un fertilisant à base de nitrate d'ammonium, de superphosphate de calcium et de sulfate de potassium avec un ratio de 1,0 :0,6 :1,2) ainsi qu'à trois intensités lumineuses différentes (luminosité naturelle à 100%, 57% et 24%). Les composés phénoliques évalués étaient des acides phénoliques (acide férulique, chlorogénique, acide gallique) et des flavonoïdes (quercétine, rutine et catéchine) ainsi que des monomères d'anthocyanes. Des interactions significatives entre le niveau de fertilisation, l'intensité lumineuse, l'année de production (1^{ère} ou 2^{ème} année), et les teneurs en polyphénols ont été mises en évidence. En effet, avec une intensité lumineuse de 100%, la concentration des flavonoïdes étudiés augmentait avec le niveau de fertilisation lors de la deuxième année de production. Concernant l'effet de l'intensité lumineuse, les concentrations en polyphénols totaux étaient un virgule trois fois plus élevées lors d'une exposition lumineuse de 100% en comparaison avec une exposition de 57%. Les teneurs en monomères d'anthocyanes étaient quant à elles trois fois plus élevées à forte intensité lumineuse en comparaison avec une intensité moyenne. Enfin, les teneurs en polyphénols totaux étaient maximales lors de la première année de production (30,3 mg/100g de matière sèche de polyphénols totaux la première année contre 27,8 mg/100g la deuxième année), tandis que les teneurs en flavonoïdes étaient supérieures lors de la deuxième année (4,9 mg/100g de matière sèche la première année contre 6,2mg/100g la seconde année). Cette étude souligne donc l'influence de deux autres paramètres influençant les teneurs en polyphénols des plantes, au cours de la culture, à savoir la lumière et l'année de production (Arena et al. 2017). De façon plus générale, on peut dès lors se demander si la période de récolte au sens large est un facteur de variation des teneurs en polyphénols des plantes.

Le séchage :

Lors du séchage des plantes, un chauffage prolongé est nécessaire mais aussi délétère puisqu'il a tendance à diminuer la quantité de polyphénols (O'Connell, Fox 2001). Des températures élevées appliquées lors de cette étape peuvent entraîner une dégradation des

composés thermiquement sensibles dont la bioactivité est alors modifiée (Heras-Ramírez et al. 2012). Dans une étude concernant les anthocyanes et l'activité oxydase des polyphénols de la grenade (*Punica granatum*), il a été montré que le séchage réduit considérablement la quantité d'anthocyanes : le séchage au four à 90°C pendant 90 minutes suivi de 2 h à 70°C puis de 9 h à 50°C a permis d'éliminer 76% d'humidité mais a entraîné une perte de 61% des anthocyanes contenus dans les grenades (Maeda, Dudareva 2012). De même, l'effet du séchage à différentes températures a été étudié sur les teneurs en polyphénols des abricots, et a montré une réduction significative des composés phénoliques. Néanmoins, les effets ont varié en fonction de la méthode de séchage : plus la température est élevée et le temps de séchage court, moins les polyphénols seraient dégradés (Madrau et al. 2008). Des résultats similaires ont été montrés avec de la pomme (Heras-Ramírez et al. 2012).

Le broyage :

Les étapes de découpes ou de broyages font partie des étapes pouvant altérer la composition en polyphénols des produits du fait de la déstructuration de ce dernier. En effet, les enzymes et polyphénols sont physiologiquement contenus et isolés dans des compartiments cellulaires différents (le cytosol pour les polyphénols oxydases et les vacuoles pour les polyphénols). Or, lors de broyage ou de découpe, les enzymes se retrouvent en contact avec les composés phénoliques solubles. De plus, en présence d'oxygène, les polyphénol-oxydases et les peroxydases transforment les composés polyphénoliques, en pigments bruns et donc, conduisent à une diminution des concentrations en polyphénols (Mehinagic et al. 2011). Néanmoins, ces phénomènes peuvent être évités si le découpage et broyage sont effectués à basse température. En effet, cela permet une inactivation des enzymes responsables de la dégradation des polyphénols. En l'occurrence, la technique du cryobroyage est le plus souvent indiquée et consiste à injecter de l'azote liquide dans une cuve contenant la plante sèche, de sorte à la congeler puis la broyer tout en évitant une élévation de la température, une oxydation et une destruction des polyphénols (Létard et al. 2015).

La chaleur :

Le chauffage présente à la fois des avantages et des inconvénients vis-à-vis des polyphénols contenus dans les plantes. En effet, un traitement thermique risque d'augmenter l'oxydation et la dégradation des composés, mais il permet aussi fragiliser les parois cellulaires et facilite ainsi la libération des polyphénols (Bohn 2014). Lors d'une étude visant à étudier l'effet des traitements thermiques sur certains composés phénoliques, il a été montré

que suite à un chauffage à 100°C, l'activité anti-radicalaire ainsi que les teneurs totales en en rutine et lutéoline avaient été maintenues. Ainsi, ces polyphénols semblent relativement stables à 100°C. En revanche, lors d'un chauffage à 180°C l'activité anti-radicalaire et les teneurs de certains polyphénols ont été diminuées (Murakami et al. 2004). Une autre étude visant à déterminer les effets de la chaleur sur les polyphénols contenus dans le fenouil, a montré une diminution importante de leur quantité et de leur activité anti-oxydante à la suite d'un chauffage à 160°C. Ces composés phénoliques pourraient avoir été détruits par des réactions de Maillard ou avoir été détruits (Rawson et al. 2013). Toutefois, ces températures ne sont en principe pas atteintes lors de la préparation des différentes formes galéniques utilisées en phytothérapie.

I.4 Biodisponibilité dans l'organisme

L'action des polyphénols dans l'organisme dépend de leur biodisponibilité. Or l'absorption intestinale dépend de la nature des polyphénols et de leur niveau de glycosylation (Edeas 2007). La biodisponibilité est définie comme la part d'un nutriment ou d'un médicament qui est assimilée par l'organisme et disponible pour les fonctions physiologiques et ou de stockage. Dans le cas de polyphénols, plusieurs étapes conduisent à cette assimilation, il s'agit essentiellement des processus digestifs : la libération des polyphénols de l'aliment ou bien du médicament, la transformation des composés dans l'estomac et l'intestin, l'absorption cellulaire dans l'intestin de polyphénols conjugués et d'aglycones, la fermentation des polyphénols non absorbés ou ré-excréter par la bile ou le pancréas, les modifications enzymatiques dans l'intestin ou le côlon lors de l'absorption, la circulation sanguine et la distribution aux tissus, l'excrétion par les reins (Bohn 2014).

Libération des polyphénols et absorption via l'estomac et l'intestin

La plupart des polyphénols dans l'intestin grêle sont liés à des glucides, des acides organiques ou bien forment des polymères. En particulier, tous les flavonoïdes sont sous forme glycosylée. Il est très rare de trouver des polyphénols non glycosylés. S'ils sont contenus dans une matrice alimentaire, alors la majorité de la libération se fait dans l'estomac via l'action de la pepsine, le pH acide et les mouvements péristaltiques. Cette variabilité de formes des polyphénols entraîne une variabilité des mécanismes et des sites d'absorption (Gonthier et al. 2003). Pour les polyphénols glycosylés, l'efficacité de leur absorption

intestinale dépendra de la nature du sucre qui leur est lié. En effet, les polyphénols liés à un sucre tel que le rhamnose, l'arabinose ou la xylose ne pourront être déconjugués que par des glycosidases bactériennes présentes dans le côlon. Or les surfaces d'échanges du côlon sont moindres en comparaison avec celles de l'intestin grêle. Par conséquent, l'absorption de ces polyphénols est moins efficace. Les polyphénols polymérisés tels que les proanthocyanidines, ont une absorption très limitée car seuls les monomères peuvent être absorbés dans l'intestin. En particulier, en 2002 Donovan *et al.* se sont intéressés à l'absorption intestinale des proanthocyanidines du raisin chez des rats, et ont montré que celle-ci était quasi inexistante. En effet, les proanthocyanidines ne sont pas dégradées en monomères par le système digestif, et les polymères ne sont pas absorbés (Donovan *et al.* 2002). Concernant les polyphénols estérifiés, de même que pour ceux glycosylés, leur absorption sous forme d'ester est impossible. Toutefois, le microbiote intestinal possède le matériel enzymatique permettant une hydrolyse des ester et par la suite une absorption de certains de ces polyphénols tels que l'acide caféique et l'acide férulique (Olthof *et al.* 2001 ; Adam *et al.* 2002). Au niveau de l'intestin, les polyphénols apolaires tels que la curcumine, la xanthone, les flavonoïdes et les isoflavonoïdes sont absorbés via la formation de micelles notamment grâce aux enzymes contenues dans les sécrétions pancréatiques et biliaires. Concernant les anthocyanes, ils sont pour la plupart dégradés dans l'intestin, faiblement absorbés et par conséquent en très faible quantité dans le plasma (environ 1% retrouvé dans le plasma). (Bohn 2014). L'absorption intestinale s'effectue via des mécanismes de diffusion passive, facilitée ou active. Pour les polyphénols de faible poids moléculaire tels que les acides phénoliques, certains flavonoïdes aglycones, l'épicatéchine, la catéchine ou la procyanidine B2, la principale voie d'absorption est la diffusion passive (Hong *et al.* 2002 ; Kosińska, Andlauer 2012 ; Konishi *et al.* 2003). Pour les composés plus lourds et glycosylés, l'absorption se fait par un transporteur actif sodium-glucose (Walle, Walle 2003 ; Wolfram *et al.* 2002, p. 3). Enfin pour certains composés tels que l'acide caféique ou l'acide férulique par exemple, l'absorption se fait par un transport facilité par l'acide monocarboxylique.

Les modifications enzymatiques des polyphénols dans le côlon :

Les polyphénols non absorbés dans l'intestin grêle qui parviennent au côlon sont transformés en métabolites biodisponibles par le microbiote. Certains de ces métabolites sont alors absorbés à travers la muqueuse intestinale. Les réactions enzymatiques fréquentes sont la déglycosylation, la déhydroxylation, la déméthylation, l'épimérisation et l'hydrolyse des polyphénols. Toutes ces réactions donnent souvent lieu à des métabolites davantage bioactifs.

C'est le cas de l'equol qui est issu de l'isoflavone ou encore du dihydroresvératrol issu du resvératrol et qui agit comme un puissant phyto-œstrogène (Bohn 2014).

Transport des polyphénols dans le sang

Les polyphénols sont transportés dans le sang sous forme libre liés à des protéines ou à des lipoprotéines. La majorité est liée à des protéines, principalement à l'albumine. Des études *in vitro* notamment chez les rats ont montré que 99% de la quercétine transportée dans leur sang est liée à l'albumine. Des résultats similaires ont été montrés chez l'Homme pour le kaempférol et l'isorhamnétine. Le transport par les lipoprotéines (LDL et HDL) semble faible en comparaison (Boulton et al. 1998 ; Manach et al. 1995 ; Bohn et al. 2013).

Au niveau du foie, les polyphénols sont métabolisés par des réactions de phase I et II similaires à celles des xénobiotiques. Une fois dans le sang les polyphénols sont transportés vers tous les tissus et peuvent même traverser la barrière hémato-méningée qui normalement ne l'est que par des composés lipidiques. Les concentrations tissulaires sont assez variables suivant la nature du polyphénol, et différentes de celles du plasma. La concentration plasmatique est donc peu informative quant à l'exposition tissulaire.

Excrétion des polyphénols via les reins :

Les métabolites issus des polyphénols peuvent être éliminés suivant deux voies : la voie urinaire et la voie biliaire. Les métabolites de gros poids moléculaires seront davantage éliminés via la bile, tandis que les plus petits le seront via les urines. L'importance relative de la voie d'élimination est très dépendante du polyphénol. Pour les composés les plus apolaires tels que l'isoflavone génistéine ou bien la curcumine, la voie d'élimination majoritaire est l'excrétion biliaire. Les temps de demi-vie des polyphénols ont rarement été déterminés, chez l'Homme ils sont de l'ordre de 2 h pour les anthocyanes, 2-3 h pour les flavanols, 4-8 h pour les isoflavones et 11-28h pour la quercétine (Bohn 2014 ; Edeas 2007 ; Cao et al. 2001 ; Graefe et al. 2001 ; Hollman et al. 1997).

Variation de la biodisponibilité en fonction de la forme galénique :

La biodisponibilité des polyphénols diffère aussi en fonction des formes galéniques employées. En effet, une étude comparant un extrait de sommités fleuries d'aubépine (*Crataegus monogyna* et *Crataegus oxyacantha*) sous forme d'EPS et sous forme de poudre, a révélé une biodisponibilité des flavonoïdes supérieure pour l'EPS en comparaison avec la poudre. En effet, *in vitro*, à l'aide d'un modèle gastroduodéal simulant le passage de l'extrait

dans l'estomac et le duodénum, 90% des composés polyphénoliques de l'EPS étaient disponibles, contre 57,5% pour ceux issus de l'extrait de poudre de plante. Ces résultats soulignent notamment l'importance des procédés d'extractions et des formes galéniques employés quant à la qualité et l'efficacité du produit (Manach et al. 2005).

I.5 L'intérêt grandissant des polyphénols contenus dans les plantes

Depuis plusieurs années déjà, les polyphénols présentent un intérêt pharmaceutique grandissant pour la santé humaine mais aussi animale notamment dans le domaine de la phytothérapie. En effet, l'efficacité supposée de nombreuses plantes reposerait en partie ou en majorité sur la présence de polyphénols (Gusman et al. 2001). Ces composés contenus dans les fruits, les légumes et les plantes sont réputés pour être de puissants antioxydants éliminant les radicaux libres et protégeant contre divers troubles pathologiques tels que l'hypertension, les cancers (Sun et al. 2002), les maladies neuro-dégénératives (Carrière et al. 2006), ou encore les troubles uro-néphrologiques. En effet, le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités de défenses anti-oxydantes de l'organisme. Il peut être physiologique (résultant d'une activité bactéricide, de l'adhésion plaquettaire, de la régulation du tonus musculaire) et dans ce cas là provoqué temporairement puis régulé, mais lors de certaines pathologies, le déséquilibre perdure, les défenses de l'organisme sont dépassées. Un excès d'ERO ou une diminution de l'activité antioxydante de l'organisme, entraîne une oxydation irréversible de molécules biologiques, ainsi qu'une perte de leur fonction (Migdal, Serres 2011). Le stress oxydant intervient dans de multiples pathologies rénales telles que l'insuffisance rénale aiguë, les glomérulopathies, les tubulopathies, l'insuffisance rénale chronique (Spittle et al. 2001 ; Den Hartogh, Tsiani 2019). Au niveau des reins, les ERO sont produits par les cellules glomérulaires, tubulaires et endothéliales mais aussi par les cellules inflammatoires.

Récemment, des études *in vivo* et *in vitro* ont montré un effet néphroprotecteur des polyphénols. Notamment, le resveratrol (RSV), retrouvé dans le raisin ou les baies déjà réputé comme antioxydant, anti-inflammatoire, anti-diabétique, hépatoprotecteur ou encore neuroprotecteur, s'est aussi révélé néphroprotecteur. En effet, un ensemble d'études menées *in vitro* et *in vivo* chez des animaux et chez l'Homme montrent que le RSV induit une réduction de la fibrose rénale, du stress oxydatif, de l'inflammation au niveau glomérulo-tubulaire, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale.

En 2020 Xiao *et al.* ont démontré *in vivo* un effet anti-inflammatoire et néphroprotecteur du RSV administré par voie orale (25 mg/kg, 50 mg/kg et 100 mg/kg) chez des rats présentant une hyperurémie provoquée expérimentalement. Au bout d'une semaine de traitement, les concentrations sériques de la créatinine et de l'urée étaient significativement diminuées dans les groupes ayant reçu le RSV en comparaison avec les groupes témoins (diminution de la créatininémie de 27% avec la posologie de 100 mg/kg et de 18% pour l'urémie). De plus, les concentrations en facteurs pro-inflammatoires, tels que l'interleukine 1 β et le facteur de nécrose tumorale α , dans le tissu rénal et le sérum étaient diminuées chez les rats ayant reçu le RSV. Enfin, les capacités anti-oxydantes du tissu rénal étaient augmentées suite au traitement avec le RSV (Xiao et al. 2020).

Par ailleurs en 2003, Yokozawa *et al.* ont étudié l'effet des polyphénols du thé vert administrés par voie orale (posologies de 50 et 100 mg/kg) chez des rats présentant une insuffisance rénale, provoquée expérimentalement par un apport excessif d'arginine. Les résultats de cette étude ont suggéré qu'un apport alimentaire excessif d'arginine provoquait une insuffisance rénale en augmentant la production de toxines urémiques et de monoxyde d'azote, et en diminuant l'activité enzymatique anti-oxydante des reins. Ils ont également souligné que les polyphénols du thé vert possédaient un effet protecteur contre les lésions rénales induites par l'arginine. En effet, les reins possèdent une activité de protection anti-oxydante permettant de réduire notamment la production de radicaux libres et les réactions d'oxydation, qui est diminuée par l'arginine en excès. En outre, celle-ci entraîne également une augmentation des toxines urémiques et du monoxyde d'azote altérant les reins. Néanmoins, les polyphénols du thé vert, par leur activité anti-oxydante, contrecarrent les effets de l'arginine notamment via une augmentation de l'activité des enzymes rénales anti-oxydante, et un piégeage des radicaux libres (Yokozawa et al. 2003).

En 2018, Yousefi Ghale-Salimi *et al.* ont montré un effet anti-lithiasique du taraxastérol vis-à-vis des calculs rénaux d'oxalate de calcium (CaOx), induits expérimentalement par administration orale d'éthylène glycol, chez des rats. Dans cette étude, le taraxastérol a été administré par voie orale aux posologies de 2 mg/kg, 4 mg/kg et 8 mg/kg. En l'occurrence, le taraxastérol a permis une diminution de l'inflammation rénale, du dépôt des cristaux ainsi qu'une augmentation du pH urinaire (augmentation de 15,8% du pH pour la posologie de 8 mg/kg). Le traitement a également permis une diminution de la croissance des cristaux et de leur adhésion à l'épithélium rénal, une diminution de l'inflammation et des lésions rénales (dépôt de calculs de CaOx diminué de 68 à 91%, score de lésions histopathologiques diminuées de 62 à 83%) (Yousefi Ghale-Salimi et al., 2018).

Ainsi, un intérêt grandissant est porté aux polyphénols et à leurs multiples effets biologiques. Si, depuis plusieurs années déjà, leur rôle antioxydant et leurs atouts en termes de santé sont bien connus, de plus en plus de propriétés sont mises en évidence. En particulier, un certain nombre d'effets thérapeutiques obtenus en phytothérapie poussent à penser que les polyphénols contenus dans les plantes en sont, pour tout ou une partie, responsables.

II. Monographie et propriétés des plantes riches en polyphénols et agissant sur le système uro-néphrologique

II.1 Les plantes contenant des polyphénols et ayant des propriétés thérapeutiques lors de trouble rénal

II.1.1 Orthosiphon *Orthosiphon stamineus*

II.1.1.1 Aspects botaniques

L'orthosiphon appartient à la famille des Lamiaceae. Il s'agit d'un arbrisseau de soixante centimètres à deux mètres d'envergure aussi appelé thé de Java. Son nom se rapporte à sa forme. En effet, *siphon* signifie forme en tube et *orthos* bien droit. L'orthosiphon est originaire d'Asie du Sud-Est où il est cultivé. Il pousse dans des milieux humides. On le rencontre également en Guadeloupe et en Martinique. Son utilisation en phytothérapie est plutôt récente et remonte au 19^{ème} siècle.

II.1.1.2 Composition et parties utilisées

L'orthosiphon est principalement composé de trois catégories de polyphénols que sont :

- Les flavonoïdes (0,5 à 0,7% des feuilles) : sinensétine, eupatorine, tétraméthylscutellaréine, 5-hydroxy-6,7,3',4'-tétraméthoxyflavone, 3'-hydroxy-5,6,7,4'-tetraméthoxyflavone, pillon, salvigénine, cirsimaritrine, rhamnazine, apigénine triméthyl éther, luteoline tétraméthyl éther (Malterud *et al.*, 1989),
- Les tanins,

- Les acides phénoliques : danshensu, acide B salvionolique, acide caftarique, acide sagerinique, acide rosmarinique, acide cafféique, acide lithospermique, acide chicorique (Nuengchamnonng et al. 2011).

En principe, seules les feuilles sont utilisées.

II.1.1.3 Propriétés uro-néphrologiques

L'orthosiphon exerce différentes actions sur la sphère uro-néphrologique : diurétique, anti-lithiasique, hypotensive, antiseptique et néphroprotectrice.

Action diurétique :

L'activité diurétique d'un extrait aqueux d'*Orthosiphon stamineus* Benth administré par voie orale, a été démontrée expérimentalement sur des rats en 2009. L'extrait en question a été obtenu à partir de feuilles fraîches. Ces feuilles ont été découpées puis séchées durant cinq jours à 50-60°C. Elles ont ensuite été broyées afin d'obtenir une poudre mise à tremper dans deux litres d'eau distillée durant deux heures. A l'issue du trempage, le mélange a été porté à ébullition jusqu'à évaporation d'un tiers du volume initial. Le mélange a alors été filtré en utilisant un filtre Whatman n°1, puis le filtrat a été lyophilisé et l'extrait final conservé à -20°C. Avant chaque administration, les extraits étaient constitués avec de l'eau distillée afin de pouvoir administrer 5 mg/kg ou 10 mg/kg d'extrait par voie orale aux rats. Afin d'évaluer l'effet diurétique des extraits ainsi obtenus, cinq groupes d'animaux ont été formés, recevant des traitements différents. Les individus du groupe témoin ont reçu individuellement 1ml d'eau distillée. Les individus des groupes 2 et 3 ont reçu respectivement du furosémide et de l'hydrochlorothiazide, deux molécules aux actions diurétiques connues et utilisées en médecine vétérinaire, avec une posologie de 10 mg/kg dans de l'eau distillée. Les deux derniers groupes ont quant à eux reçu les extraits de feuilles d'*Orthosiphon stamineus* Benth aux posologies respectives de 5 mg/kg et 10 mg/kg dans de l'eau distillée. Tous les groupes étudiés étaient constitués de quatre rats. Pour chacun d'entre eux, le volume, la densité et le pH urinaire ont été évalués toutes les heures. Les concentrations des ions sodium, potassium et chlore ont également été mesurées toutes les heures dans les urines. En fin d'expérience, soit au bout de 4h, une analyse biochimique du glucose, de l'albumine, de l'urée et de la créatinine dans le plasma a été effectuée. A l'issue des expériences, le furosémide a permis une nette augmentation de la diurèse. En effet, en comparaison avec le

groupe témoin, la production urinaire des groupes traités avec l'extrait d'orthosiphon à 5 mg/kg et 10 mg/kg était respectivement multipliée par 7,36 et 15,51. Cependant, cet effet diurétique s'est avéré inférieure à celui du furosémide et de l'hydrochlorothiazide pour lesquels la diurèse était respectivement multipliée par 23,43 et 21,64. Par ailleurs, les rats ayant reçu les extraits d'orthosiphon ont présenté une augmentation significative de l'urée et de la créatinine sanguine qui sont des marqueurs utilisés pour évaluer la fonction rénale. En effet, en comparaison avec le groupe témoin, une augmentation de 5,1 mg/dL et 4.1 mg/dL de l'urémie a respectivement été observée pour les rats ayant reçu les extraits d'orthosiphon aux posologies de 5 mg/kg et 10 mg/kg. Une augmentation de 0,23 mg/dL et de 0.26 mg/dL de la créatininémie a été observée pour les animaux ayant reçu les posologies de 5 mg/kg et 10 mg/kg, respectivement. Les autres paramètres biochimiques et urinaires n'étant pas modifiés, ces variations ne sont pas imputables à une simple déshydratation des animaux. Ainsi, compte tenu de ces observations, l'utilisation de cet extrait dans le cadre d'individus présentant des dysfonctions rénales pourrait être davantage risquée. Concernant l'excrétion urinaire du sodium, du potassium et du chlore, l'extrait d'orthosiphon a présenté une activité thiazidique et kaliurétique épargnant le sodium. Aussi, les mécanismes d'action de l'orthosiphon concernant l'excrétion urinaire et la diurèse sont différents de ceux du furosémide et de hydrochlorothiazide qui augmentent la natriurèse. De plus, l'excrétion du potassium était supérieure chez les individus ayant reçu l'extrait d'orthosiphon en comparaison avec ceux traités avec le furosémide. L'activité kaliurétique de cet extrait étant supérieure à celle du furosémide, une attention particulière devrait être portée à la kaliémie dans le cadre de son utilisation médicale afin de prévenir une hypokaliémie induite (Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018a ; Adam et al. 2009).

L'activité diurétique d'*Orthosiphon stamineus* Benth est attribuée à des méthoxyflavonoïdes contenus dans cette plante, et présentant un effet antagoniste sur les récepteurs A1 de l'adénosine. L'adénosine est un facteur paracrine généré localement et modulant la physiologie rénale. Physiologiquement, elle intervient dans le rétrocontrôle tubuloglomérulaire, via les récepteurs A1, en entraînant une vasoconstriction de l'artériole afférente. Cette vasoconstriction s'effectue en réponse à une augmentation de la concentration en ions sodium dans les tubules contournés distaux, et a pour conséquence de diminuer le débit de filtration glomérulaire (Yuliana et al. 2009 ; Vallon, Osswald 2009 ; Brown et al. 2001). Au contraire, les antagonistes des récepteurs A1 rénaux empêchent la vasoconstriction des artérioles afférentes et entraînent une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Parmi ces antagonistes, on retrouve traditionnellement la caféine, mais certains

méthoxyflavonoïdes contenus dans l'orthosiphon ont été démontrés comme présentant des propriétés similaires, *in vivo* par Yuliana *et al.* (2009). Lors de cette étude, différents composants d'*Orthosiphon stamineus* Benth ont été isolés à partir d'une poudre de cette plante séchée, issue du commerce. L'affinité de ces composés a par la suite été testée via une méthode de compétition de liaison pour un ligand radiomarqué au récepteur. L'activité antagoniste ou agoniste a quant à elle été déterminée à travers l'analyse des courbes de compétition de ces composés radiomarqués. A l'issue de l'expérience, sept composés ont été isolés et présentaient une forte affinité pour un site de liaison correspondant à celui des molécules antagonistes aux récepteurs A1. Ces composés étaient des méthoxyflavonoïdes, à savoir, la sinensétine, l'eupatorine, la scutellarine, le 3,3'-dihydroxy-5,6,7,4'-tetraméthoxyflavone, le 3',5-dihydroxy-4',7-diméthoxyflavone, le 3'-hydroxy-4',5,6,7-tetraméthoxyflavone et le 5,6-dihydroxy-7,4'-diméthoxyflavone. Parmi ces molécules, l'eupatorine et la sinensétine ont présenté la plus grande affinité pour le ligand (p_{ki} de 5.5), suivies du 3'-hydroxy-4',5,6,7-tetraméthoxyflavone, de la scutellarine, et du 3,3'-dihydroxy-5,6,7,4'-tetraméthoxyflavone (p_{ki} de 5.4). Ainsi, d'après cette étude les méthoxyflavonoïdes contenus dans l'orthosiphon ont été démontrés *in vitro* comme étant des antagonistes des récepteurs A1, ce qui au niveau rénal, peut expliquer l'action diurétique de la plante (Yuliana *et al.* 2009).

Propriétés anti-lithiasiques :

Un effet anti-lithiasique d'*Orthosiphon stamineus* Benth a été démontré *in vivo* par Zhong *et al.* (2012), chez le rat. Dans cette étude, pour favoriser la cristallurie, une hyperoxalurie et une acidification des urines ont été induites chez les rats via l'administration d'éthylène glycol et de chlorure d'ammonium à 1% dans leur eau de boisson durant sept jours. Ce traitement permet de favoriser la formation de calculs de CaOx dans les reins. Trois extraits de plantes ont été distribués par voie orale, le premier contenait tous les composés phénoliques extraits de la plante (extrait 1), le second les polysaccharides (extrait 2) et le troisième les flavonoïdes totaux (extrait 3). En effet, cinq cents grammes d'une poudre issue du commerce (parties aériennes de la plante), ont été trempés dans douze volumes d'alcool à 70% pendant 30 min, puis le mélange a été porté à ébullition durant une heure. La suspension obtenue a été centrifugée à une vitesse de quatre mille tours par minute durant vingt minutes puis le surnageant a été concentré. La poudre finalement obtenue a été extraite avec trois volumes successifs d'éther de pétrole, d'acétate d'éthyle et de butanol, ce qui a permis d'obtenir les extraits 1 et 3. L'extrait 2 a été obtenu par une extraction avec un chauffage à reflux de la

poudre issue du commerce, une filtration, une précipitation par addition d'éthanol à 80%, une centrifugation à trois mille tours par minute durant quinze minutes, puis des lavages successifs à l'éthanol, l'acétone et l'éther diéthylique. Les extraits ont été administrés par un sondage gastrique durant sept jours aux différents groupes de rats suivant les modalités présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Présentation des différents traitements administrés aux groupes de rats sur sept jours.

*Les granules Paishi sont des compléments alimentaires commerciaux constitués de plantes traditionnelles chinoises aux propriétés diurétiques et antilithiasiques (*gléchome lierre terrestre, graine de plantain, akébie à trois feuilles, racine de réglisse*)

Groupe (n=10)	Traitement
1	Solution saline
2	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%
3	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1% + granules Paishi* (1200mg/kg)
4	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 3 (160mg/kg)
5	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 3 (80mg/kg)
6	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 1 (160mg/kg)
7	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 1 (80mg/kg)
8	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 2 (160mg/kg)
9	Ethylène glycol 1%+ chlorure d'ammonium 1%+ extrait 2 (80mg/kg)

A l'issue des sept jours, les concentrations en ions magnésium, calcium et oxalate, ainsi que la protéinurie, l'urémie et la créatininémie ont été mesurées. Des analyses histopathologiques et immunohistochimiques ont été effectuées sur les reins prélevés afin d'évaluer les lésions tissulaires et l'expression de l'ostéopontine (OPN). En effet, un processus important dans la formation de calculs rénaux est la transformation des cristaux de rétention dans les tubules rénaux en calculs. Le magnésium et l'OPN joue un rôle essentiel dans l'interaction des cellules épithéliales avec les cristaux d'oxalate de calcium (Konya et al. 2003). Le magnésium agit en tant qu'inhibiteur de la formation de ces cristaux (Lieske et al. 2004). La protéine OPN possède une action inhibitrice sur les quatre phases de la formation des cristaux d'oxalate de calcium mais est également un des principaux constituants de la matrice des calculs oxalocalciques. Aussi, une diminution de son expression rénale entraîne une diminution de la formation des calculs (Khan et al. 2002 ; Yasui et al. 2002 ; Prat et al. 2011).

Concernant les paramètres biochimiques étudiés, la protéinurie et l'urémie étaient significativement diminuées chez les rats ayant reçus les extraits d'orthosiphon, en comparaison avec les groupes 2 et 1 respectivement. Une diminution significative de la créatininémie ainsi que de l'urémie a été observée chez les individus des groupes 8 et 9, en comparaison avec le groupe 2. Histologiquement, les groupes de rats traités avec les extraits d'orthosiphon ont présenté peu de lésions nécrotiques rénales ainsi que des altérations modérées des structures tubulaires. Concernant les résultats immunohistochimiques, une forte concentration tissulaire rénale de la protéine OPN a été détectée chez le groupe 2 en comparaison avec le 1. Une diminution significative de son expression pour les groupes 8 et 9 en comparaison avec le groupe 1 a également été observée. En revanche, aucune diminution significative n'a été mise en évidence pour les groupes 5,6 et 7. Enfin, les expériences *in vitro* ont montré un effet inhibiteur significatif de l'extrait 2 quant à la nucléation des cristaux d'oxalate de calcium. En effet, l'extrait a permis une inhibition de 76,1% de la nucléation et de 34,1% de l'agrégation cristalline, et ce indépendamment du dosage. La figure 5 présente des photographies de la cristallisation de l'oxalate de calcium, *in vitro* sur soixante-douze heures après la réaction déclenchant leur formation, avec ou sans extrait. On remarque sur ces images, une diminution de la cristallisation d'autant plus marquée que la concentration en extrait 2 est élevée. Les cristaux ont à la fois une taille réduite (environ 0,5 mm de réduction) mais aussi une morphologie différente puisque les cristaux purs présentaient un aspect de sphérulite avec une surface lisse, tandis que ceux obtenus avec les extraits 2 présentaient des formes en aiguilles. Pour les extraits 1 et 3, aucune modification des cristaux n'a été constatée.

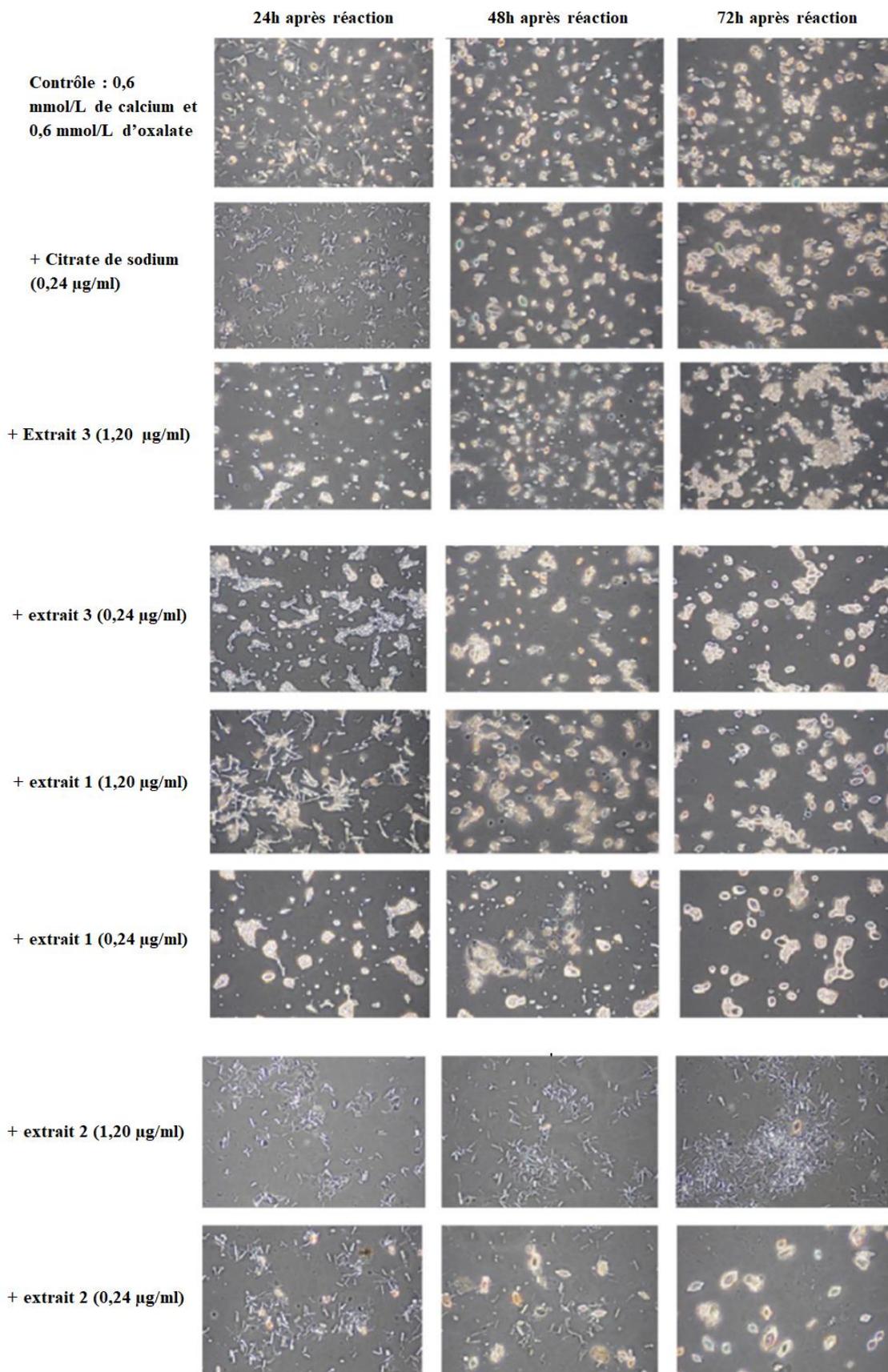


Figure 8 : Effet inhibiteur des extraits d'*Orthosiphon stamineus Benth.* sur la cristallisation de l'oxalate de calcium *in vitro* (Zhong et al. 2012).

Finalement, cette étude montre qu'une administration orale à 80-160 mg/kg d'un extrait contenant les polysaccharides d'*Orthosiphon stamineus* Benth. permet de diminuer la protéinurie ainsi que l'urémie, mais aussi de limiter les lésions histopathologiques rénales et notamment la nécrose tissulaire, dans le cadre d'un dépôt de cristaux d'oxalate de calcium. Par ailleurs, les extraits contenant les flavonoïdes et les polysaccharides permettent une diminution de la formation de ces cristaux ainsi que de l'expression de la protéine OPN dans les reins. Les effets démontrés des extraits étudiés dans l'étude sont présentés dans la figure 6.

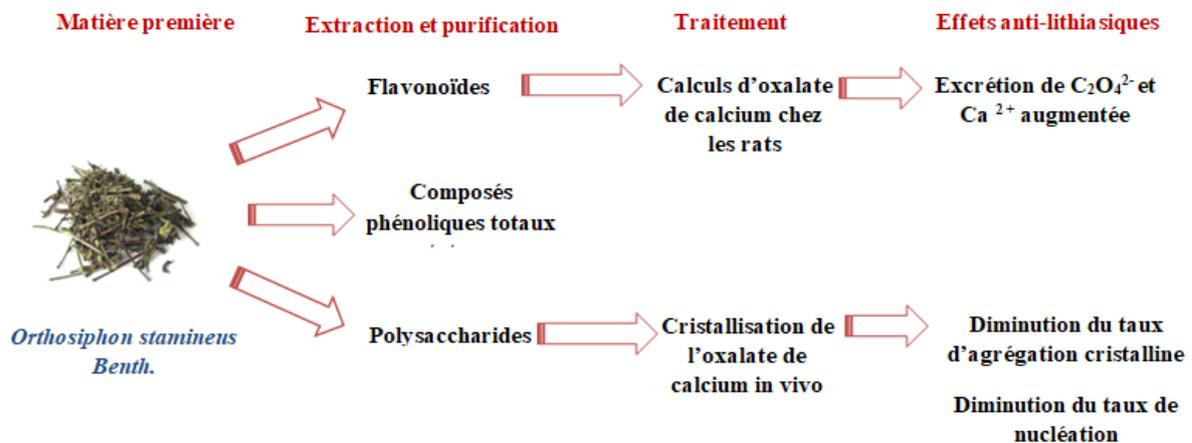


Figure 9 : Effets anti-lithiasiques des extraits D'*Orthosiphon stamineus* Benth. étudiés, (d'après Zhong et al. 2012)

Action anti-hypertensive :

L'hypertension chronique est à la fois cause et conséquence des maladies rénales chroniques et doit faire l'objet d'une prise en charge chez les patients atteints. Une des principales voies de la régulation chez les mammifères se fait via le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'enzyme clé de cette régulation est l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. Cette dernière se lie aux récepteurs AT1 des cellules musculaires lisses des artérioles et provoque une vasoconstriction, aboutissant à une augmentation de la pression artérielle systémique.

En 2013, Manshor *et al.* ont montré que les feuilles d'*Orthosiphon stamineus* Benth. possèdent une action anti-hypertensive démontrée *ex vivo*. En effet, l'objectif de leur étude était d'étudier l'action vasculaire d'un extrait aqueux et d'un extrait méthanolique d'*Orthosiphon stamineus* Benth, et les conséquences sur la pression artérielle, chez des rats.

L'extrait méthanolique a été obtenu par un séchage et un broyage de feuilles d'orthosiphon fraîches, puis par extraction via un extracteur de Soxhlet avec un mélange eau : méthanol (1 :1) durant douze heures. L'extrait aqueux quant à lui a été obtenu par un séchage, un broyage des feuilles fraîches, puis une macération à 50°C durant six heures répété trois fois. L'extrait a par la suite été concentré via un évaporateur rotatif sous vide puis a été lyophilisé et placé au congélateur jusqu'à son utilisation. Avant toute administration aux rongeurs, les extraits étaient mélangés à de l'eau distillée. Les animaux en question ont été divisés en quatre groupes recevant chacun un traitement oral différent durant quatorze jours comme présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Présentation des différents groupes de rats et des traitements effectués dans Manshor *et al.*, 2013

Groupe	Traitement
1	Extrait aqueux à 1000mg/kg
2	Extrait méthanolique à 1000mg/kg
3	Losartan 10mg/kg
4 (Témoin)	Eau distillée

Les études de vasoconstrictions ont été réalisées *in vitro* à partir d'anneaux aortiques prélevés sur les animaux étudiés, à l'issue des quatorze jours de traitement. Les fragments aortiques récoltés ont été dénudés ou non (endothélium conservé ou non) puis soumis *in vitro* à des traitements de phényléphrine (Agoniste des récepteurs alpha1-adrénergiques avec activité vasoconstrictrice) ou d'acétylcholine (vasoréducteur) afin d'évaluer respectivement le pourcentage de vasoconstriction ou de relaxation vasculaire, mais aussi de déterminer si l'activité des récepteurs alpha adrénergiques et AT1 est affectée (récepteurs des cellules endothéliales). A l'issue des expériences, pour les endothéliums intacts, la réponse vasoconstrictrice à la phényléphrine était significativement réduite pour les fragments traités avec l'extrait méthanolique ainsi que l'extrait aqueux. Cette inhibition de la vasoconstriction était comparable à celle des fragments traités avec le Lorsatan® (inhibiteur de l'angiotensine II). Ces résultats nous indiquent donc que suite au traitement oral de 14 jours avec les extraits aqueux ou méthanoliques, l'activité des récepteurs alpha1 adrénergiques a été modifiée. De plus, si l'on compare les fragments intacts et ceux dont l'endothélium a été supprimé, seuls les fragments intacts ont montré une réduction dans leur vasoconstriction avec les extraits de plantes. Cela nous indique que la présence de l'endothélium vasculaire est nécessaire pour

que l'extrait d'orthosiphon entraîne une vasorelaxation. Par ailleurs, un effet vasorelaxant similaire à celui de l'acétylcholine, de l'extrait aqueux d'orthosiphon a également été mis en évidence. De plus, les fragments préalablement incubés avec des inhibiteurs de l'enzyme synthétisant le monoxyde d'azote (libéré par les cellules endothéliales et participant à la vasorelaxation) puis traités avec les extraits d'orthosiphon et l'acétylcholine ont présenté une diminution significative de leur vasorelaxation. Par conséquent, un des mécanismes d'action de la plante à l'origine de la vasorelaxation, consiste en une inhibition de la NO synthase (Manshor et al. 2013).

En 2016, Yam *et al.* se sont intéressés plus précisément aux mécanismes à l'origine de la vasorelaxation avec un extrait chloroformique d'*Orthosiphon stamineus* Benth *ex vivo*. Celui-ci a été obtenu à partir d'un extrait méthanolique de feuilles d'*Orthosiphon stamineus* Benth à 50%, pour lequel une concentration, une lyophilisation puis une dilution dans de l'eau distillée et un fractionnement avec du chloroforme ont été effectués. Des études de la contractilité des fragments aortiques prélevés sur les rats ont été menées de façon similaire à l'étude précédente. Les résultats obtenus rejoignent ceux de Manshor *et al.* (2013). En effet, une vasorelaxation ainsi qu'une inhibition de la vasoconstriction de l'extrait ont été démontrés sur les fragments aortiques, et ce avec ou sans endothélium. Néanmoins, les effets étaient supérieurs lorsque l'endothélium était conservé. Plusieurs mécanismes en sont donc à l'origine, des mécanismes directs (endothélium dépendants) et indirects (endothélium indépendants). Afin d'explorer l'influence de l'extrait d'orthosiphon sur la production endothéliale de NO, les fragments aortiques ont été pré-incubés avec des inhibiteurs de la synthèse de NO. Suite à cette incubation, la vasorelaxation induite par l'extrait d'orthosiphon était significativement diminuée, ce qui signifie que la voie NO est impliquée dans le mécanisme direct. Afin d'explorer les mécanismes indirects impliqués, l'influence de l'extrait sur les canaux calciques et potassiques a été étudiée. En l'occurrence, l'extrait d'orthosiphon n'a pas induit de vasorelaxation sur des fragments aortiques préalablement incubés avec des inhibiteurs des canaux potassiques. En revanche, lors d'une vasoconstriction provoquée par la phényléphrine dans une solution dépourvue de calcium, un effet vasorelaxant de l'extrait a été obtenu. Sachant que la contraction des cellules musculaires lisses est notamment liée à l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule ainsi qu'à la libération des stocks intracellulaires, l'effet observé ici nous indique que l'extrait d'orthosiphon inhibe la contraction via une inhibition du relargage intracellulaire de calcium. Enfin, l'influence de l'extrait sur les récepteurs muscariniques et beta-adrénergiques a également été explorée. En l'occurrence, l'extrait a induit une vasorelaxation des fragments préalablement traités avec de

l'atropine (antagoniste muscarinique) et du propranolol (antagoniste des récepteurs beta adrénergiques). Par conséquent, l'extrait possède un effet similaire à un agoniste des récepteurs muscariniques et beta-adrénergiques. Finalement, les résultats obtenus au cours de cette étude indiquent que l'action vasorelaxante de l'extrait chloroformique d'orthosiphon, implique au niveau vasculaire : la voie du NO, les canaux calciques et potassiques, ainsi que les récepteurs muscariniques et beta adrénergiques (Yam et al. 2016).

Les propriétés anti-hypertensives d'orthosiphon sont notamment imputables à la présence de méthylripariochromène A (MRCh). En effet, en 1999, une étude japonaise a mis en évidence une action vasodilatatrice et chronotrope négative du MRCh via des administrations sous cutanées sur des rats, avec des posologies de 50 mg/kg et 100 mg/kg. Une activité diurétique par voie orale à la posologie de 100 mg/kg a aussi été mise en évidence. La molécule en question a été isolée et purifiée à partir de plantes entières d'*Orthosiphon stamineus* puis mise en suspension dans une solution de polysorbate 80 à 0,5%. Au total, trente-deux rats ont été étudiés, la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque ont été évaluées sur quarante-huit heures suite à l'injection. Les résultats ont mis en évidence une diminution significative de la pression artérielle des animaux ayant reçu les traitements au MRCh par voie sous cutanée. En effet, des diminutions de 15 mmHg à 30 mmHg et 10 mmHg à 20mmHg ont respectivement été observées pour les groupes ayant reçu la posologie de 100 mg/kg et de 50 mg/kg. Une diminution de la fréquence cardiaque de 75 et 45 battements par minute (bpm) a été observée respectivement à six heures et huit heures et demie après l'injection de 100 mg/kg. Cependant, pour la dose de 50 mg/kg, l'effet chronotrope négatif était moins marqué (diminution de 40bpm 6h après l'injection). Par ailleurs, pour les rats ayant reçu l'extrait d'orthosiphon à 100mg/kg par voie orale, une action diurétique du MRCh a été observée. En effet, le volume urinaire a été multiplié par trois dans les trois heures suivant l'administration orale. Ainsi, l'effet chronotrope négatif et diurétique du MRCh participe à l'action anti-hypertensive observée chez les rats (Matsubara et al. 1999). Néanmoins, des études récentes ont montré une implication de la sinensétine, polyphénol contenu dans l'orthosiphon. En l'occurrence, après avoir étudié les effets et mécanismes vasorelaxants d'un extrait chloroformique d'*Orthosiphon stamineus* Benth comme vu précédemment, en 2018, Yam *et al.* se sont intéressés aux effets vasorelaxants de la sinensétine et aux mécanismes sous-jacents impliqués. Des tests de contractilité de fragments aortiques de rats ont été effectués de façon similaire aux études précédemment citées (détermination des mécanismes de vasorelaxation de la sinensétine en présence d'antagonistes). En l'occurrence, la sinensétine a induit une vasorelaxation des anneaux

aortiques préalablement contractés avec la phényléphrine, et ce avec ou sans endothélium. Un effet similaire a été observé avec des fragments préalablement contractés avec du chlorure de potassium, mais uniquement lorsque l'endothélium était intact. En présence d'inhibiteurs de la voie NO, des canaux calciques, potassiques, des récepteurs muscariniques et beta adrénergiques, la vasorelaxation induite par la sinensétine a significativement été réduite. Ces résultats sont similaires à ceux démontrés précédemment via l'extrait chloroformique d'orthosiphon en 2016. Par conséquent, les propriétés vasorelaxante d'*Orthosiphon stamineus* Benth. sont en partie liées à la présence de la sinensétine. Néanmoins, d'autres molécules sont très probablement impliquées dans ces mécanismes (Yam et al. 2018).

Actions antiseptique et anti-adhésive :

Les UPEC (Escherichia Coli UroPathogènes) sont des pathogènes fréquemment impliqués dans les infections du tractus urinaire. Elles colonisent les cellules et les tissus du tractus urogénital après une fixation spécifique aux surfaces cellulaires via différents facteurs de surface et en particulier les *fimbriae*. L'inhibition spécifique de l'adhésion bactérienne est un mode de prévention des infections du tractus urinaire par les UPEC. Une étude récente dans un modèle d'infection de souris a mis en évidence des effets anti-infectieux significatifs d'un extrait aqueux d'orthosiphon. Ce dernier a été obtenu de la façon suivante : soixante grammes de feuilles ont été extraits quatre fois avec deux cents millilitres d'eau durant deux heures à 85°C puis sous agitation continue durant 8h. La suspension obtenue a été centrifugée à 5 000 tours par minute durant quinze minutes puis le surnageant a été concentré par un évaporateur rotatif et lyophilisé pour finalement obtenir douze grammes d'extrait sec, stocké à -20°C sous vide. Afin de tester l'effet antibactérien de l'extrait, celui-ci a été administré par voie orale à plusieurs groupes de souris à des posologies de 500 mg/kg/j ou 750 mg/kg/j, et ce durant quelques jours avant ou après infection des souris par voie trans-urétrale avec une solution contenant des UPEC. Les modalités des différents traitements sont consignées dans le tableau 5. A l'issue des expériences, les souris ont été sacrifiées afin de prélever l'appareil urinaire notamment la vessie et les reins pour évaluer la quantité de bactéries présentes. Des études in vitro ont été menées en parallèle afin d'évaluer l'activité cytotoxique vésicale et rénale ainsi que l'inhibition de la prolifération des UPEC.

Tableau 5 : Présentation des différentes modalités des traitements expérimentaux appliqué (d'après Sarshar et al. 2017).

Traitement précédant l'infection à E.coli		Durée	Souche E.coli	Posologie
Pré-traitement	Contrôle (eau)	4 jours	NU14	
	Extrait d'orthosiphon		NU14	500 mg/kg/j
	Extrait d'orthosiphon		NU14	750 mg/kg/j
	Contrôle (eau)	7 jours	NU14	
	Extrait d'orthosiphon		NU14	750 mg/kg/j
	Contrôle (eau)		CFT073	
	Extrait d'orthosiphon	CFT073	750 mg/kg/j	
Post-traitement	Contrôle (eau)	3 jours	CFT073	
	Norfloxacine		CFT073	100 mg/kg/j
	Extrait d'orthosiphon		CFT073	750 mg/kg/j
	Contrôle (eau)	5 jours	CFT073	
	Norfloxacine		CFT073	100mg/kg/j
	Extrait d'orthosiphon		CFT073	750 mg/kg/j

In vitro, l'extrait n'a montré aucune activité toxique vis-à-vis des cellules épithéliales ou inhibitrice de la prolifération de différentes souches d'UPEC. Néanmoins, une activité antiadhésive dose dépendante a été mise en évidence. En effet, lors d'une pré-incubation des bactéries NU14 avec l'extrait d'orthosiphon à 1 et 2 mg/ml, une diminution de 40% de l'adhésion des bactéries aux cellules rénales a été observée. *In vivo*, les résultats ont montré une réduction de la charge bactérienne dans la vessie et les reins, et ce pour les traitements d'orthosiphon de trois et cinq jours à 750 mg/kg/j après inoculation vésicale de la souche CFT073. La réduction était semblable à celle obtenue avec le traitement antibiotique (norfloxacine). Les pré-traitements de quatre et sept jours précédant l'infection par CFT073 ont permis une réduction de la colonisation bactérienne vésicale (diminution respective du nombre de colonies par vessie de 10^2 et 10^3). Aucune différence n'a été observée entre les deux posologies utilisées pour l'extrait. Ainsi ces résultats soulignent les propriétés antiadhésives *in vivo* permettant de réduire la sévérité d'une infection vésicale et rénale aux UPEC. Afin de déterminer les mécanismes moléculaires sous-jacents, l'expression génétique de deux facteurs de virulence des UPEC a été étudiée : l'adhésine *fimH* responsable de la reconnaissance, l'attachement et l'invasion de la cellule hôte, et la flagelline *fliC* nécessaire à la motilité bactérienne. En l'occurrence, un prétraitement avec l'extrait aqueux d'orthosiphon a induit une réduction de 50% de l'expression de *fimH* pour les UPEC NU14. En revanche,

l'expression de *fliC* était légèrement augmentée. Ainsi, l'extrait a permis une diminution des capacités adhésives de ces bactéries via la régulation négative de *fimH*. En contrepartie, l'augmentation de la motilité bactérienne via la régulation positive de *fliC* permet d'augmenter les possibilités de rencontre d'une surface potentielle d'adhésion. Des tests de motilité bactérienne ont également mis en évidence une modification du comportement phénotypique de ces bactéries sous l'action de l'extrait d'orthosiphon (Sarshar et al. 2017).

Ainsi, l'extrait aqueux d'*Orthosiphon stamineus* Benth. présente des propriétés antiadhésives concentration dépendantes vis-à-vis des UPEC, chez la souris. Des résultats similaires ont déjà été obtenus in vitro auparavant notamment par Beydokhti *et al.* en 2019 pour un extrait aqueux obtenu de façon identique au précédent. En l'occurrence, l'étude a été menée sur des cellules épithéliales vésicales et rénales humaines (Beydokhti et al. 2019).

Propriétés néphroprotectrices :

Les effets néphroprotecteurs d'un extrait méthanolique d'*Orthosiphon stamineus* Benth ont été mis en évidence par Kannappan *et al.* en 2010 sur une population de rats pour lesquels une néphrotoxicité a été induite via l'administration de gentamicine. L'extrait a été obtenu à partir des feuilles de la plante uniquement. Au cours de cette étude, cinq groupes de six individus ont été constitués et ont reçu des traitements différents présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Kannappan *et al.*, 2010).

Groupe (n=6)	Traitement	Durée
1	0,1ml de NaCl 0,9% par voie intra-péritonéale	9 jours
2	80mg/kg/j de gentamicine par voie intra-péritonéale	9 jours
3	80mg/kg/j de gentamicine par voie intra-péritonéale	9 jours
	Puis 100mg/kg par voie orale de l'extrait méthanolique d'orthosiphon	10 jours suivants
4	80mg/kg/j de gentamicine par voie intra-péritonéale	9 jours
	Puis 200mg/kg par voie orale de l'extrait méthanolique d'orthosiphon	10 jours suivants
5	200mg/kg par voie orale de l'extrait méthanolique d'orthosiphon	9 jours

A l'issue de ces expériences, les paramètres rénaux à savoir, la créatinine plasmatique, l'urée plasmatique et la protéinurie ont été évaluées ainsi que les lésions rénales via des analyses histopathologiques. Les animaux ayant reçu les extraits de plante par voie orale ont présenté une créatininémie, une urémie et une protéinurie significativement inférieures aux animaux n'ayant reçu que la gentamicine. En effet, pour les groupes 3 et 4, l'urémie était respectivement inférieure de 34% et 53% par rapport au groupe 2. La créatininémie quant à elle était diminuée de 50% et 76,5%. Enfin, la protéinurie était diminuée de 20% et 40%. En outre, histologiquement, les individus ayant reçu l'extrait d'orthosiphon (groupes 3 et 4) présentaient moins de lésions rénales en comparaison avec les individus ayant reçu uniquement la gentamicine (groupe 2) : absence de congestion glomérulaire, peu de lésions tubulaires, peu de cellules inflammatoires, peu de desquamation épithéliale. Par ailleurs, afin d'évaluer en partie l'activité antioxydante rénale, un dosage du glutathion réduit à partir de prélèvements de tissu rénal, a été effectué. On observe là encore des différences significatives entre les groupes ayant reçu l'extrait d'orthosiphon et le groupe n'ayant reçu que la gentamicine. En effet, pour les groupes 3 et 4, on constate des augmentations de la concentration en glutathion respectivement de 53% et 73% en comparaison avec le groupe 2. Ainsi, dans cette étude, l'extrait méthanolique d'orthosiphon employé à la dose de 100 mg/kg et 200 mg/kg présente des propriétés néphroprotectrices et antioxydantes in vivo sur une population de rats. De plus, ces effets sont doses dépendants (Kannappan et al. 2010).

II.1.2 Tribulus *Tribulus terrestris*

Historiquement les vétérinaires utilisaient *Tribulus terrestris* dans le cadre de troubles urinaires chez les ruminants (Fougere, Wyn 2006).

II.1.2.1 Aspects botaniques

Tribulus terrestris est une plante herbacée de 10 à 60 cm appartenant à la famille des zygophyllacées. Elle est constituée de nombreuses feuilles composées, alternes, munies de stipules. Il s'agit d'une plante au port couché, annuelle parfois vivace avec une racine principale développée. Le tribulus possède un fruit avec une capsule épineuse et pousse dans les champs et les bords de chemin (Duke 2002 ; Nadkarni 1996 ; Finlayson, Reid 1978). Il est originaire d'Inde mais on le retrouve également dans le Sud Est de l'Europe (zones Méditerranéennes), l'Asie, le Sud des Etats-Unis et le Mexique. *Tribulus terrestris* possède

également d'autres noms à savoir : Croix de Malte, Epine du Diable ou encore Escarbot (Duke 2002).

II.1.2.2 Composition et parties utilisées

En phytothérapie, les organes de la plante utilisés sont les fruits et les feuilles uniquement (Fougere, Wyn 2006). *Tribulus terrestris* est composé de deux catégories de polyphénols :

- Des flavonoïdes : glycosides, kaempférol, kaempférol-3-glucoside, kaempférol-3-rutinoside, tribuloside, dérivés du caffeoyl, quercétine-3-O-glycoside, quercétine-3-O-rutinoside (Finlayson, Reid 1978 ; Bhutani et al. 1969) ;
- Des tanins (Bhutani et al. 1969).

La composition en flavonoïdes diffère quelque peu en fonction de l'organe de la plante. Aussi, dans les fruits on retrouve les composés suivants : kaempférol, kaempférol-3-glucoside, kaempférol-3-rutinoside, tribuloside ; dans les feuilles on retrouve les mêmes flavonoïdes auxquels s'ajoutent : des dérivés du caffeoyl, la quercétine-3-O-glycoside et la quercétine-3-O-rutinoside (Fougere, Wyn 2006 ; Nadkarni 1996 ; Bhutani et al. 1969 ; Louveaux et al. 1998 ; Wu et al. 1999).

II.1.2.3 Propriétés uro-néphrologiques

Tribulus terrestris possède des propriétés anti-lithiasiques et diurétiques.

Propriétés anti-lithiasiques :

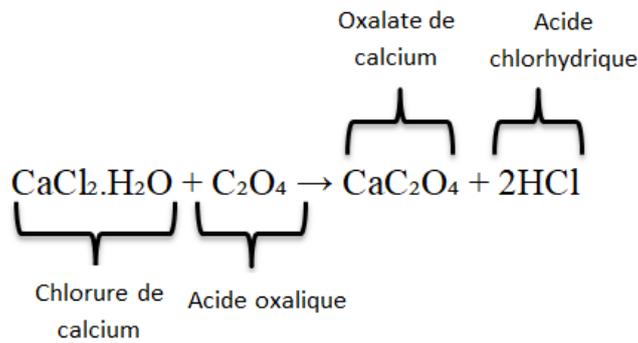
La formation de calculs urinaires est un processus compliqué et résultant de nombreux événements physicochimiques, notamment la sursaturation, la nucléation, la croissance, l'agrégation et la rétention des calculs dans les tubules rénaux. La sursaturation de l'urine entraîne une nucléation définie comme la formation de cristaux solides dans l'urine (Finlayson, Reid 1978). La croissance des cristaux se produit après la sursaturation, un noyau primaire du calcul est ensuite formé. Finalement, les cristaux agrégés sont retenus dans le système urinaire, et adhèrent aux cellules épithéliales des tubules rénaux. Ainsi, un moyen d'empêcher la formation de calculs serait d'empêcher la rétention cristalline, la nucléation et l'agrégation (Tsujiyata 2008). Il semblerait que les lésions des cellules épithéliales rénales jouent un rôle majeur dans le développement des calculs, et la lithogénèse. Ces lésions conduisent à l'agrégation de cristaux et à la rétention, ce qui contribue à augmenter leur dépôt.

Il est admis (Karadi et al. 2006). Les cristaux d'oxalate de calcium et les taux élevés d'oxalate dans les néphrons peuvent endommager les cellules épithéliales et, par conséquent, les cellules peuvent produire des radicaux libres, induisant une nucléation hétérogène des cristaux et provoquant une agrégation (Thamilselvan et al. 2003). La formation des calculs de CaOx résulte en partie de la sursaturation des urines en calcium et oxalate. Or, d'après une étude menée *in vitro* en 2010 par Aggarwal *et al.*, un extrait aqueux de *Tribulus terrestris* a permis une inhibition de la cristallisation de l'oxalate de calcium. L'extrait en question a été obtenu à partir des fruits séchés réduits en fine poudre puis mis à bouillir dans de l'eau distillée. Le mélange a alors été filtré à l'aide d'un filtre Whatman n°1 et le filtrat évaporé à 60°C via un évaporateur rotatif. L'échantillon finalement obtenu a été conservé à -20°C jusqu'à utilisation. Différentes concentrations de l'extrait aqueux de *Tribulus terrestris* ont été utilisées pour les tests de nucléation et de croissance des cristaux d'oxalate de calcium, à savoir : 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 400 µg/ml et 1000 µg/ml. Lors des tests de nucléation, 3,3 ml de chaque extrait aqueux de tribulus ont été ajoutés à une solution de 33 ml de chlorure de calcium, puis 33 ml d'oxalate de calcium ont été ajoutés, marquant ainsi le début de la cristallisation. Des mesures d'absorbance ont permis par la suite de déterminer le pourcentage d'inhibition de l'extrait de tribulus. Pour les solutions mélangées aux extraits de 25 µg/ml à 100 µg/ml, le pourcentage d'inhibition était similaire à la solution témoin (absence d'extrait de tribulus). Néanmoins, pour les concentrations en extrait supérieures (200 µg/ml, 400 µg/ml et 1000 µg/ml), le pourcentage d'inhibition a augmenté. En effet, celui-ci a été augmenté de 42,9%, 24,2% et 42% pour les concentrations respectives en extrait de 200µ/ml, 400 µg/ml et 1000 µg/ml, respectivement. Concernant les tests d'inhibition de la croissance des cristaux, pour étudier l'influence des extraits sur cette étape, un cristal d'oxalate de calcium monohydrate a été introduit dans une solution de 1 millimolaire de CaCl₂ et 1 millimolaire de Na₂C₂O₄. La réaction de ces deux composés avec le cristal induit un dépôt d'oxalate de calcium sur ses surfaces diminuant ainsi la concentration en oxalates libres dans la solution. Cette baisse de concentration est alors détectable par spectrophotométrie. Si l'extrait aqueux de tribulus ajouté présente une activité inhibitrice de la croissance du cristal, alors la consommation des oxalates libres de la solution sera diminuée. Le pourcentage d'activité inhibitrice relative est alors calculée de la façon suivante :

Pourcentage d'activité inhibitrice relative = $\left[\frac{C-S}{C}\right] * 100$, où C est le taux de diminution des oxalates libres dans la solution sans extrait de tribulus, et S le taux de diminution des oxalates libres dans la solution avec ajout de l'extrait de tribulus. En l'occurrence, les extraits

de tribulus ont tous induit une inhibition significative de la croissance du cristal. En effet, le pourcentage d'inhibition pour une concentration en extrait de 25 µg/ml était de 17,6 % ; celui des concentrations de 50 µg/ml, 100 µg/ml et 200 µg/ml était constant autour de 65-70% ; et celui des concentrations de 400 µg/ml et 1000 µg/ml était respectivement de 126,4% et 169,9%. L'influence de plusieurs extraits aqueux de tribulus (concentrations de 10 µg/ml, 25 µg/ml et 50 µg/ml) sur l'apparition de lésions cellulaires rénales de rat suite à la formation de cristaux d'oxalate de calcium, a été étudiée. Ces cellules épithéliales tubulaires ont été incubées durant soixante-douze heures en présence des différents extraits, dans un milieu de culture cellulaire contenant 1 mM d'oxalate de sodium. Les lésions cellulaires ont été évaluées en déterminant la viabilité cellulaire ainsi que la libération de lactate déshydrogénase (enzyme cytosolique libérée lorsque la cellule est lésée) dans le milieu. A l'issue des soixante-douze heures, un effet cytoprotecteur des extraits de tribulus a été mis en évidence. En effet, en comparaison avec les cellules uniquement incubées avec de l'oxalate, le pourcentage de viabilité cellulaire était significativement augmenté après ajout des extraits de tribulus pour les concentrations de 25 µg/ml et 50 µg/ml (augmentations respectives de 17,9% et 23,6%). En ce qui concerne le dosage de l'enzyme lactate déshydrogénase, en comparaison avec les cellules uniquement incubées avec l'oxalate, une diminution du pourcentage de sa libération dans le milieu a été constatée pour les cellules ayant reçu les extraits de tribulus aux concentrations de 10 µg/ml, 25 µg/ml et 50 µg/ml (diminution respectives de 43,8%, 50% et 51,2%). Ainsi, cette étude témoigne des capacités anti-lithiasiques de *Tribulus terrestris* au niveau des reins et ce *in vitro*, pour des concentrations en extrait aqueux de 25 µg/ml à 1000 µg/ml (Aggarwal et al. 2010).

Une autre étude, également menée *in vitro* en 2016 par Selvaraju et Sulochana, a conforté ces résultats. Les auteurs se sont uniquement intéressés à l'effet de *Tribulus terrestris* sur la croissance des cristaux d'oxalate de calcium monohydrates. Pour ce faire, une technique de croissance sur gel a été utilisée. Le gel en question a été obtenu en mélangeant une solution de metasilicate à de l'acide acétique à 5% de sorte à obtenir un pH de 6. Du chlorure de calcium a ensuite été incorporé au gel, puis une solution aqueuse d'acide oxalique a lentement été versée sur le gel afin de permettre la formation des cristaux d'oxalate de calcium suivant la réaction suivante:



Afin de tester l'effet de *Tribulus terrestris* sur la croissance des cristaux ainsi obtenus, des solutions aqueuses de tribulus à 1% ou 2% ont été ajoutées au gel. L'effet inhibiteur a été évalué grâce à l'étude des variations de la masse des cristaux d'oxalate de calcium en présence ou absence des extraits de tribulus, sur une période de sept jours. Ces derniers ont été obtenus de la façon suivante : 12,5 g de poudre de graines séchées de *Tribulus terrestris* ont été mélangés à 200 ml d'eau distillée. Le mélange a été porté à ébullition durant trente minutes puis filtré deux fois à l'aide d'un filtre Whatman n°1. La solution a par la suite été stockée à -20 °C jusqu'à utilisation. A l'issue des sept jours, une diminution de 7% et 31% de la masse des cristaux a été respectivement constatée en présence des extraits de tribulus à 1% et 2%. Une dissolution complète des cristaux a été obtenue au bout de douze jours pour la solution de tribulus à 2%. Aucune diminution de la masse des cristaux n'a été obtenue en l'absence d'extrait. Ces résultats indiquent donc un effet inhibiteur *in vitro* de solutions aqueuses de *Tribulus terrestris* à 1% et 2%, sur la formation des calculs de CaOx. De plus, cet effet est concentration dépendant (Selvaraju, Sulochana 2016).

Toutefois, il s'agit là encore d'études menées *in vitro* dont les modalités et le contexte sont assez éloignés des conditions réelles et du domaine thérapeutique d'application. Aussi, en 2019 Kaushik *et al.* se sont intéressés à l'effet préventif et curatif de *Tribulus terrestris* sur des rats présentant des calculs rénaux d'oxalate de calcium induits expérimentalement. Au total, soixante-douze rats mâles ont été étudiés et divisés en deux groupes, l'un pour étudier l'effet préventif de tribulus, et l'autre l'effet curatif. Pour chacun des rats une hyperoxalurie et la formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium a été obtenue via l'administration d'une solution de chlorure d'ammonium à 1% et d'éthylène glycol à 0.4%, dans l'eau de boisson durant quinze jours. En effet, l'éthylène glycol induit une augmentation des concentrations en ions calcium, phosphate, oxalate et en acide urique dans les urines, facilitant ainsi la formation des calculs. Les modalités expérimentales et les traitements

administrés aux animaux sont présentés par la figure 10. L'extrait aqueux de tribulus distribué a été obtenu de la façon suivante : les fruits ont été broyés de sorte à obtenir une fine poudre puis celle-ci a été ajoutée à de l'eau distillée avec un ratio d'un gramme pour douze millilitres. Le mélange a alors été chauffé et maintenu à 23,5 °C durant dix-neuf virgule cinq heures. La solution obtenue a par la suite été filtré à l'aide d'un filtre Whatman n°1 puis le filtrat a été lyophilisé et conservé à -20 °C. Lors de chaque administration, le lyophilisat a été mélangé à l'eau de boisson des rats de sorte à distribuer une dose de 75 mg/kg, 225 mg/kg ou 750 mg/kg de tribulus une fois par jour. Le traitement a été effectué quinze jours dans le cadre de l'étude des effets préventifs et vingt-huit jours pour l'étude des effets curatifs (figure 10). Au bout du quinzième jour dans le cadre de l'étude préventive et du vingt-huitième pour l'étude curative, des analyses urinaires et sanguines ont été effectuées afin d'évaluer la fonction rénale des rats mais aussi l'effet de l'extrait de tribulus sur la formation des calculs de CaOx (figure 10). En effet, les teneurs urinaires en ions calcium, magnésium, phosphate et oxalate influencent le processus de cristallisation. Des concentrations urinaires élevées en calcium et oxalate favorisent la nucléation, l'agrégation et la croissance des cristaux d'oxalate de calcium. Les ions phosphates et l'acide urique dans les urines favorisent le dépôt des calculs de CaOx notamment au niveau des tubules rénaux. Les ions magnésium au contraire limitent ce dépôt. En l'occurrence, aussi bien pour le traitement prophylactique que le traitement curatif, les animaux traités avec les extraits de tribulus ont présenté des taux de calcium urinaire diminués en comparaison avec les rats non traités : diminutions de 18%, 29% et 63% pour les posologies respectives de 75 mg/kg, 225 mg/kg et 750 mg/kg. Une baisse des concentrations en ions phosphate a également été observée chez les animaux traités avec les extraits de plantes : diminutions de 23%, 47% et 34% pour les posologies respectives de 75 mg/kg, 225 mg/kg et 750 mg/kg. Les concentrations urinaires en ions magnésium ont quant à elles présenté une augmentation pour les groupes traités avec l'extrait : augmentations de 91%, 119% et 250% pour les posologies respectives de 75 mg/kg, 225 mg/kg et 750 mg/kg. Concernant les concentrations urinaires en acide uriques, une diminution a été observée chez tous les individus traités avec l'extrait en comparaison avec les rats non traités : diminutions de 54%, 54% et 62% pour les posologies respectives de 75 mg/kg, 225 mg/kg et 750 mg/kg. Par ailleurs, le dépôt des cristaux d'oxalate de calcium au niveau des cellules épithéliales des tubules rénaux, entraîne des lésions membranaires à l'origine d'une augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline dans les urines. Par ailleurs, la présence de lésions tissulaires favorise la formation de calculs de CaOx. L'hyperoxalurie induit une excrétion urinaire accrue de plusieurs enzymes marqueurs de lésions cellulaires épithéliales telles que : la N-

acétyl- β -glucosaminidase, la gama-glutamyl transpeptidase et l'alkaline phosphatase (Khan et al. 1989). Aussi, l'oxalate provoque des lésions cellulaires via la production d'oxygène réactif (ROS) puis peroxydation lipidique (Khan 2004 ; Divakar et al. 2010). On observe également une diminution de l'activité enzymatique du glutathion. En principe, les ROS sont éliminés grâce aux défenses anti-oxydantes du rein. Néanmoins, si la production est excessive, alors le système de défense est submergé, les reins sont alors soumis à un stress oxydatif important conduisant à des lésions cellulaires et tissulaires (Khan 2006). En l'occurrence dans cette étude, une diminution des concentrations urinaires en phosphatase alcaline a été observée chez les groupes traités avec l'extrait de tribulus, en comparaison avec les rats non traités : diminutions de 17%, 21% et 37% pour les posologies respectives de 75 mg/kg, 225 mg/kg et 750 mg/kg. De plus, en fin d'expérience les reins ont été prélevés afin d'évaluer l'activité oxydante, de doser le glutathion réduit et d'estimer l'activité de peroxydation lipidique ainsi que l'activité catalase (marqueurs de l'activité oxydante). On constate alors une augmentation de la concentration en glutathion réduit chez les groupes traités : augmentation de 21%, 56% et 125% ; une diminution de l'activité catalase pour les mêmes groupes : diminution de 31%, 46% et 54% ; et une diminution de la peroxydation lipidique : diminution de 20%, 50% et 56%. Les propriétés antilithiasiques ont par la suite été confirmées via l'analyse microscopique et morphologique des cristaux formés dans les urines et dans le tissu rénal. En effet, pour les groupes de rats n'ayant reçu que le traitement provoquant l'hyperoxalurie, on observe de gros cristaux d'oxalate de calcium. En comparaison, chez les rats ayant reçu l'extrait de tribulus, la taille des cristaux est diminuée et la forme est également modifiée. Ainsi, des extraits aqueux de *Tribulus terrestris* administrés par voie orale aux posologies de 75 mg/kg, 250 mg/kg et 750 mg/kg permettent de prévenir et réduire la formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium chez des rats présentant une hyperoxalurie (Kaushik et al. 2019).

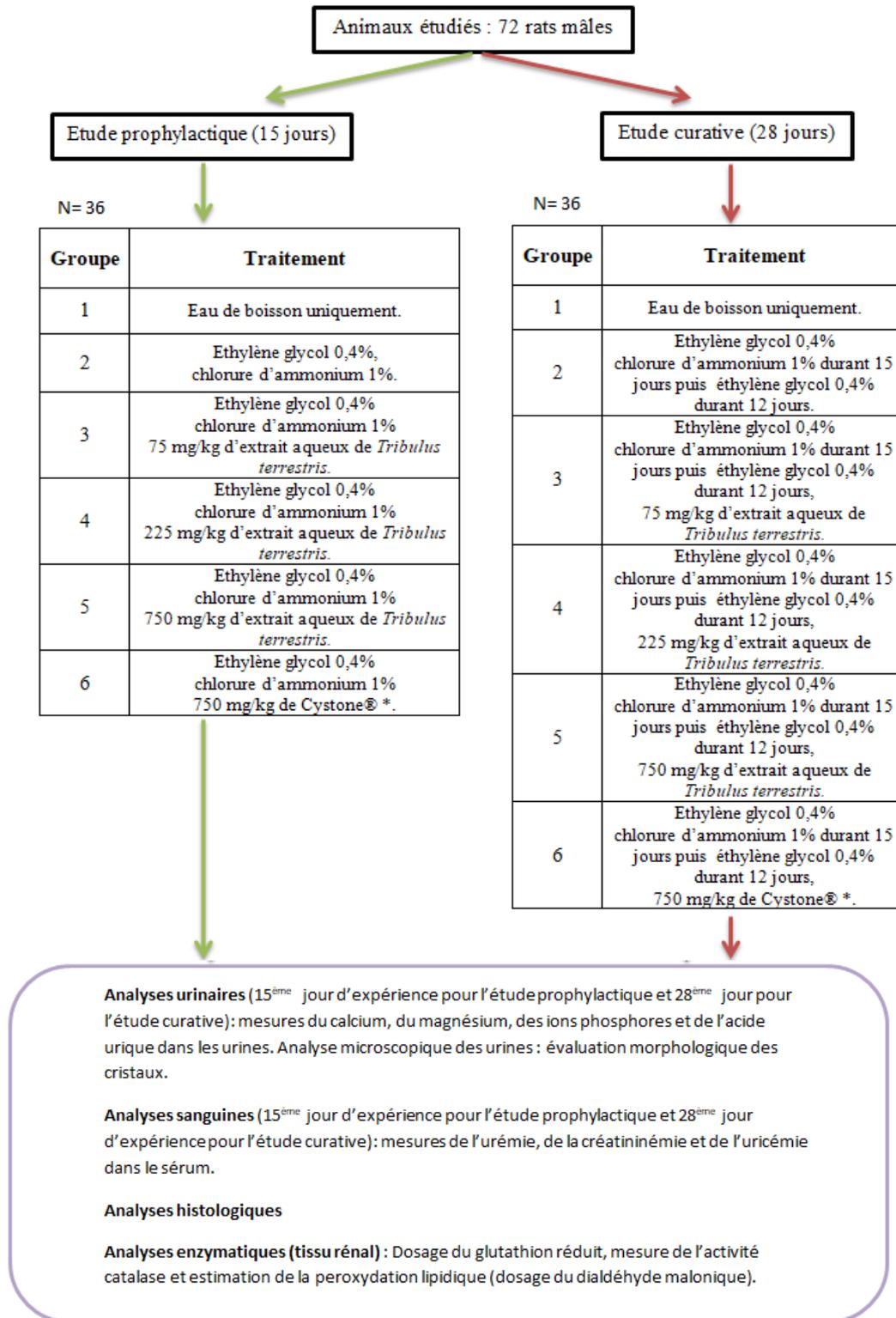


Figure 10 : Schéma explicatif des protocoles expérimentaux employés.

* Formulation à base de plantes et de minéraux (*Didymocarpus pedicellata*, *Saxifraga ligulata*, *Rubia cordifolia*, *Cyperus scariosus*, *Apamarga*, *Onosma bracteatum*, *Vernonia cinerea*, *Silicate calx* et *Shilajeet*) prévenant la formation des calculs rénaux.

Les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* que nous venons de présenter pourraient notamment être imputables à la présence de deux polyphénols contenus dans *Tribulus terrestris* à savoir, la quercétine et le kaempférol. En effet, ces deux molécules ont été démontrées comme étant des inhibiteurs non-compétitif et compétitif de la glycolate oxydase *in vitro* en 2011 (Shirfule et al. 2011). En effet, la glycolate oxydase est une des principales enzymes impliquée dans la synthèse de l'oxalate. Elle permet de convertir le glycolate en glyoxylate puis en oxalate. Par ailleurs, en 2012 Aggarwal *et al.*, ont mis en évidence une protéine contenue dans les fruits de *Tribulus terrestris* possédant des propriétés néphroprotectrices d'intérêt dans la prévention des calculs de CaOx. La protéine en question a été extraite de la façon suivante : les graines de *Tribulus terrestris* ont été réduites en poudre, puis celle-ci a été extraite avec 50 mM d'une solution tampon de Tris-Cl contenant 0,25 M de NaCl, 1mM de fluorure de phénylméthylsulfonyl et 0,01% d'azoture de sodium, durant vingt-quatre heures. La suspension a par la suite été centrifugée puis la protéine contenue dans le surnageant a été mise à précipiter avec du sulfate d'ammonium. La protéine a par la suite été purifiée puis stockée à -80°C. Afin de tester l'effet de cette protéine sur la croissance des cristaux d'oxalate de calcium *in vitro*, une méthode identique à celle utilisée par Aggarwal *et Al.* en 2010 et expliquée précédemment à la page 50. En effet, un cristal d'oxalate de calcium monohydrate a été introduit dans une solution de 1 mM de CaCl₂ et 1 mM de Na₂C₂O₄. La réaction de ces deux composés avec le cristal induit un dépôt d'oxalate de calcium sur ses surfaces diminuant ainsi la concentration en oxalates libres dans la solution. Cette baisse de concentration est alors détectable par spectrophotométrie. Si la protéine ajoutée à la solution présente une activité inhibitrice de la croissance du cristal, alors la consommation des oxalates libres de la solution sera diminuée. Le pourcentage d'activité inhibitrice relative est alors calculée de la façon suivante : $Percentage\ d'activité\ inhibitrice\ relative = \left[\frac{C-S}{C} \right] * 100$, où C est le taux de diminution des oxalates libres dans la solution sans extrait de tribulus, et S le taux de diminution des oxalates libres dans la solution avec ajout de la protéine étudiée. Une activité inhibitrice de 78,3% a été obtenue (quantité de protéine purifiée et ajoutée à la solution de 0,74 mg). Une analyse structurale de la protéine ainsi isolée a permis de mettre en évidence un domaine structurel similaire à celui d'une protéine d'*Arabidopsis thaliana* : la dioxygénase 7 (CCD7), (protéine de clivage des caroténoïdes) appartenant à une famille de protéines jouant un rôle important dans la prévention de la formation des calculs. Cette protéine présente notamment un domaine de liaison au calcium, ce qui est une caractéristique commune à beaucoup d'inhibiteurs des calculs de CaOx (Aggarwal et al. 2012).

Propriétés diurétiques :

L'activité diurétique de *Tribulus terrestris* a été étudiée à de multiples reprises. En particulier en 2003, Al-Ali *et al.* se sont intéressés à l'activité diurétique d'un extrait aqueux de *tribulus* chez des rats, avec une posologie de 5 g/kg par voie orale. L'extrait en question a été obtenu de la façon suivante : cinq cents grammes de feuilles et de fruits ont été réduits en une poudre qui a été mélangée à de l'eau distillée à température ambiante. Le mélange ainsi obtenu a par la suite été filtré et le solvant évaporé à 40°C afin d'obtenir un extrait sec. L'extrait aqueux a finalement été reconstitué par l'ajout d'une solution saline de sorte à administrer facilement 5 g/kg d'extrait de *tribulus* aux rats. Au total, dix-huits rats ont été étudiés, divisés en trois groupes de six animaux recevant des traitements différents présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Al-Ali et al. 2003).

Groupes (n=6)	Traitements
1	Solution saline (Contrôle).
2	Furosémide à la posologie de 120 mg/kg.
3	<i>Tribulus terrestris</i> à la posologie de 5 g/kg.

Au bout de vingt-quatre heures, des prélèvements urinaires ont été effectués afin de déterminer les concentrations urinaires en ions sodium, potassium et chlore. En l'occurrence, en comparaison avec le groupe 1, pour les animaux du groupe 2, le volume urinaire a été augmenté de 189%. Concernant les rats traités avec le furosémide, l'augmentation du volume urinaire était similaire (179%). Concernant les concentrations ioniques urinaires, en comparaison avec le groupe 1, une augmentation de l'excrétion des ions sodium, potassium et chlore a été observée pour les rats ayant reçu l'extrait de *tribulus* (augmentations respectives de 49%, 170% et 117%) ainsi que pour ceux ayant reçu le furosémide (augmentations respectives de 177%, 109% et 140%). Des tests de contractilité des cellules musculaires lisses d'iléon de cochon d'inde ont également été effectués. En effet, afin de déterminer l'effet de l'extrait aqueux de *tribulus* sur la contraction des cellules musculaires lisses notamment au niveau de l'urètre, les fragments d'iléon de cochon d'inde sont utilisés comme modèle. En

l'occurrence, des fragments de deux à trois centimètres ont été placés dans une solution de Krebs-Henseleit avec différentes concentrations de l'extrait aqueux de tribulus à savoir, 3,4 mg/ml, 6,8 mg/ml, 13,6 mg/ml, 27,2 mg/ml et 54,4 mg/ml. Par la suite, la contraction isométrique des fragments digestifs a été enregistrée. On observe alors une augmentation de la tonicité des muscles lisses sous l'effet des différentes concentrations de solution aqueuse de Tribulus (Al-Ali et al. 2003).

En 2012, Saurhab *et al.* ont testé l'effet diurétique de différents extraits de fruits de *Tribulus terrestris* sur des rats. Ils ont obtenu des résultats similaires à ceux d'Ali *et al.* Trois extraits ont été testés : un extrait aqueux, un extrait méthanolique, un extrait concentré *Kwatha*, un extrait peu concentré *Kwatha* et un extrait *Ghana*. Le *Kwatha* est une décoction de plante (en l'occurrence de *Tribulus terrestris*) qui est obtenue de la façon suivante : de la poudre de fruit de tribulus est mélangée à seize volumes d'eau (*kwatha* concentré) ou huit volumes d'eau (*kwatha* peu concentré), le mélange est bouilli jusqu'à évaporation de douze volumes d'eau (*kwatha* concentré) ou six volumes d'eau (*kwatha* peu concentré). L'extrait finalement obtenu est conservé à une température inférieure à dix degrés. Le *Ghana* quant à lui est également une préparation ayurvédique. La préparation consiste à mélanger un volume de poudre de fruits de tribulus à seize volumes d'eau. Le mélange est bouilli jusqu'à évaporation de quatorze volumes puis chauffé à feu doux jusqu'à l'obtention d'une consistance semi-solide. Le mélange est alors placé au soleil jusqu'à évaporation totale de l'eau, puis conservé à une température inférieure à dix degrés. L'extrait aqueux quant à lui a été obtenu par l'extraction de cent grammes de poudre de fruits de tribulus avec sept cents millilitres d'eau (extraction de soxhlet). L'extrait a par la suite été filtré puis concentré par séchage à température ambiante. L'extrait méthanolique est issu de l'extraction de cent grammes de poudre de fruits de tribulus avec sept cents millilitres de méthanol (extraction de soxhlet). L'extrait a ensuite été filtré puis concentré par séchage à température ambiante. Les rats étudiés ont été divisés en six groupes recevant des traitements différents, comme présenté dans le tableau 8. La production urinaire de chaque rat a été enregistrée vingt-quatre heures avant et après le traitement. La variation du débit urinaire a été calculée de la façon suivante :

$$\text{variation du débit urinaire} = \frac{\text{volume urinaire après traitement} - \text{volume urinaire avant traitement}}{\text{volume d'urine avant traitement}} * 100.$$

Tableau 8 : Présentation des différentes modalités de traitements expérimentaux appliqués (d'après Saurabh et al. 2012).

Groupe (n=3)	Traitement
1	Extrait aqueux administré par voie orale à la posologie de 315 mg/kg.
2	Extrait méthanolique administré par voie orale à la posologie de 6 ml/kg.
3	<i>Kwatha</i> concentré administré par voie orale à la posologie de 6 ml/kg.
4	<i>Kwatha</i> peu concentré administré par voie orale à la posologie de 6 ml/kg.
5	Ghana administré par voie orale à la posologie de 450 mg/kg.
6	Furosémide administré par voie orale à la posologie de 10 mg/kg.

Les résultats obtenus à l'issue des expériences sont les suivants : une augmentation de 127% du volume urinaire a été observée avec l'extrait *Kwatha* concentré en comparaison avec le groupe témoin. Celle-ci était supérieure à celle obtenue avec le furosémide (64%). Le *Kwatha* peu concentré a permis une augmentation de 65% du volume urinaire. Le *Ghana* a lui augmenté la production urinaire de 61,4%, l'extrait aqueux de 25,6% et l'extrait méthanolique de 28,2%. Les concentrations sériques et urinaires en ions sodium, potassium et chlore ont également été évaluées. En l'occurrence, l'extrait aqueux, l'extrait méthanolique et le *Kwatha* concentré ont présenté une activité natriurétique (concentrations urinaires respectivement augmentées de 4,7% et 5,6%). De plus, tous les groupes traités excepté celui avec le *Kwatha* concentré ont augmenté la kaliurèse (augmentation de 11,6% pour l'extrait aqueux, 16,8% pour l'extrait méthanolique, 1,5% pour l'extrait *Kwatha* peu concentré, 16,3% pour l'extrait *Ghana* et 5,7% pour le furosémide). On observe également que tous les groupes traités excepté ceux avec l'extrait aqueux et l'extrait *Kwatha* peu concentré présentent une activité chloriurétique (augmentation de la concentration urinaire en chlore de 16,7% pour l'extrait méthanolique, 27,6% pour l'extrait *Kwatha* concentré, 9,9% pour l'extrait *Ghana* et 7,6% pour le furosémide). Aussi, tous les groupes traités avec des extraits de tribulus n'ont pas présenté d'hypokaliémie ou d'altérations de la natriémie. Or les diurétiques classiquement employés en médecine vétérinaire et notamment les diurétiques de l'anse sont réputés pour induire des troubles électrolytiques secondaires, et notamment des hypokaliémies. Les extraits de tribulus ici étudiés semblent donc constituer une alternative (Saurabh et al., 2012).

II.1.3 Pissenlit *Taraxacum officinale*

II.1.3.1 Aspects botaniques

Le pissenlit, de la famille des Asteraceae, est une plante vivace à fleurs jaunes très commune dans les prairies humides. Elle est originaire d'Europe et possède une grande plasticité : elle change facilement de forme en fonction de son environnement. La composition de la racine change en fonction des saisons (May 2014).

II.1.3.2 Composition et parties utilisées

Taraxacum officinale est essentiellement constitué (Fougere, Wyn 2006 ; Ivanov 2015) :

- D'acides phénoliques : acide chicorique, acide caféique, acide p-coumarique, acide cinapique, acide ferulique ;
- De flavonoïdes : apigénine, lutéolines (lutéoline-7-glucoside, lutéoline 7-diglucoside), coumarine (cichoriine, aesculine, ombelliférone), quercétine.

Les organes utilisés sont principalement les racines et les feuilles.

II.1.3.3 Propriétés uro-néphrologiques

Traditionnellement utilisé comme draineur et dépuratif hépato-rénal, le pissenlit présente des propriétés diurétique, anti-lithiasique et néphroprotectrice.

Propriété diurétique :

Ce sont en particulier les feuilles qui présentent cette propriété d'intérêt lors de la gestion des calculs urinaires. En 1993 Hook *et al.* ont étudié l'effet d'un extrait aqueux de *Taraxacum officinale* sur la diurèse ainsi que sur l'excrétion urinaire du potassium. L'extrait a été obtenu à partir de racines de pissenlit séchées puis réduites en poudre. La poudre a été extraite via un extracteur de soxhlet avec successivement de l'éther de pétrole, du chloroforme et du méthanol pendant vingt-quatre heures. Les extraits bruts ont par la suite été séparés par chromatographie sur colonne avec du gel de silice. La fraction d'éther et les deux fractions méthanoliques ont par la suite chacune été additionnées à une solution saline et distribuées par voie orale à des rats avec une concentration de 50 ml/kg. Au total, quinze rats ont été étudiés, soit cinq groupes de trois rats. Les différents groupes formés ainsi que les traitements administrés sont représentés dans le tableau 9. Trois groupes ont reçu par voie

orale 25 ml/kg d'une solution saline contenant la fraction d'éther de pétrole (groupe 1), la fraction chloroformique (groupe 2) et la fraction méthanolique (groupe 3), à des concentrations de 50 ml/kg. Un autre groupe (groupe témoin) a reçu par voie orale du furosémide à la posologie de 37,5 mg/kg. Le dernier groupe a reçu uniquement la solution saline dénuée de tout extrait. Cinq heures après l'administration des traitements, l'urine a été récoltée, le volume de celle-ci ainsi que les concentrations en ions potassium et sodium ont été déterminés. Les résultats ont montré une production urinaire significativement augmentée uniquement pour le groupe traité avec le furosémide. Néanmoins, les concentrations urinaires en ions sodium et potassium étaient significativement augmentées pour l'extrait d'éther de pétrole, l'extrait chloroformique et le furosémide en comparaison avec celui ayant reçu uniquement la solution saline. En effet, la concentration urinaire en ions potassium a été augmentée de 44% pour la fraction d'éther de pétrole, de 133% pour la fraction chloroformique et 89% pour le furosémide. La concentration urinaire en ions sodium a quant à elle été augmentée de 70% pour la fraction d'éther de pétrole et la fraction chloroformique, et 250% pour le furosémide. Les extraits ainsi étudiés présentent donc une activité natriurétique et kaliurétique bien qu'inférieure à celle du furosémide. De plus, le volume urinaire n'a pas été significativement augmenté suite à l'administration des extraits de pissenlit (Hook et al. 1993).

Tableau 9 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Hook et al. 1993).

Groupe (n=3)	Traitement (voie orale)
1	25 ml/kg dde solution saline + 50 ml/kg de la fraction d'éther de pétrole
2	25 ml/kg dde solution saline + 50 ml/kg de la fraction chloroformique
3	25 ml/kg dde solution saline + 50 ml/kg de la fraction méthanolique
4	25 ml/kg dde solution saline + 35,5 mg/kg de furosémide
5	25 ml/kg dde solution saline

Toutefois, en 2009 Clare *et al.* ont étudié l'effet diurétique d'un extrait éthanolique de feuille de *Taraxacum officinale* chez des Hommes volontaires. La concentration de la teinture utilisée était de 1 g/ml. Les volontaires ont ingéré huit millilitres de l'extrait à trois reprises sur la journée, les jours suivants la fréquence de miction et la production urinaire ont été évaluées. En l'occurrence, une augmentation significative de la production urinaire a été observée, notamment dans les cinq heures suivant la prise de l'extrait (augmentation de 15,8% après la première prise et de 6,7% après la deuxième prise). Néanmoins à partir de la

troisième prise, l'augmentation de la diurèse n'était plus significative. Cette dernière observation est probablement liée à l'heure à laquelle la dernière prise a été faite (le matin) et au rythme circadien de la fonction rénale (Clare et al. 2009).

Propriétés anti-lithiasiques :

En 2018, Ghale-Salimi *et al.* ont démontré la capacité inhibitrice d'un extrait aqueux de pissenlit sur la cristallisation de l'oxalate de calcium *in vitro*. L'objectif était de comparer l'effet du taraxastérol (triterpène du pissenlit), d'un extrait aqueux de parties aériennes de pissenlit, et du citrate de potassium sur la formation de cristaux d'oxalate de calcium *in vitro*. L'extrait aqueux de pissenlit a été obtenu à partir de parties aérienne de *Taraxacum officinale* qui ont été réduites en poudre puis extraites trois fois sur quarante-huit heures avec de l'eau distillée (trois cents grammes de pissenlits pour deux mille cinq cents millilitres d'eau distillée). Le mélange a par la suite été filtré puis évaporé sous pression réduite avant d'être homogénéisé. La précipitation de l'oxalate de calcium *in vitro* a été obtenue via l'ajout de quarante microlitres d'une solution d'oxalate de sodium à 0,1 M, pour un millilitre d'urine synthétique. Le mélange a été placé dans différents tubes représentant les différents groupes : un groupe témoin dans lequel seul ce mélange était présent ; Quatre groupes pour lesquels la cristallisation s'est faite en présence de taraxastérol aux concentrations de 2,5 µg/ml, 5 µg/ml, 7,5 µg/ml et 12,5 µg/ml ; Quatre groupes pour lesquels la cristallisation s'est faite en présence de l'extrait aqueux de pissenlit aux concentrations de 1 mg/ml, 2mg/ml, 4 mg/ml et 8 mg/ml ; Quatre groupes pour lesquels du citrate de potassium aux concentrations de 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml et 350 mg/ml a été rajouté à l'urine synthétique juste avant l'oxalate de sodium. Le pourcentage d'inhibition de la cristallisation pour le taraxastérol, l'extrait aqueux de pissenlit et le citrate de potassium a été déterminé par spectrophotométrie. On observe alors une inhibition significative et concentration dépendante, du taraxastérol, de l'extrait de pissenlit et du citrate de potassium sur la formation des cristaux (pourcentages d'inhibition respectifs de 26-64%, 55-63% et 60-70%). Les effets inhibiteurs de l'extrait de pissenlit et du citrate restent tout de même plus importants que celui du taraxastérol. Des analyses microscopiques des cristaux ont également été effectuées. Les résultats ont montré une diminution dose dépendante, du nombre de cristaux d'oxalate de calcium monohydrates et une augmentation des cristaux dihydratés, en présence du taraxastérol (concentrations de 7,5 µg/ml et 12,5 µg/ml), de l'extrait de pissenlit (4 mg/ml et 8mg/ml) et du citrate de potassium (200 mg/ml et 350 mg/ml), en comparaison avec le groupe témoin. De plus, la taille des

cristaux était également réduite en présence du taraxastérol, de l'extrait de pissenlit et du citrate de potassium (Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018b). Or, il a été démontré que les cristaux d'oxalate de calcium monohydrates ont une plus grande adhérence et affinité pour les cellules épithéliales rénales par rapport aux cristaux de d'oxalate de calcium dihydratés (Butterweck, Khan 2009). Ils peuvent constituer un risque potentiel plus élevé quant à la formation de calculs. Par conséquent, l'augmentation du nombre de cristaux d'oxalate de calcium dihydratés par rapport aux cristaux monohydrates dans les échantillons expérimentaux est plutôt intéressante dans le cadre de la prévention des calculs de CaOx rénaux.

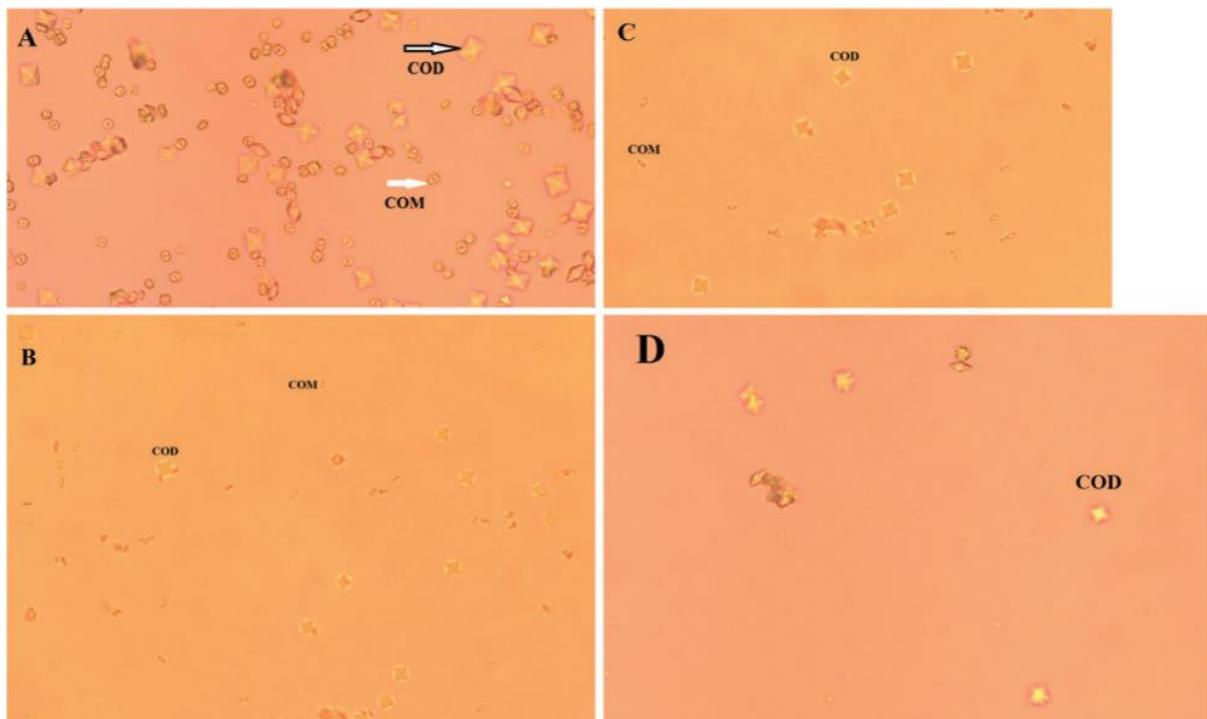


Figure 11 : Photographie en microscopie optique de la formation des cristaux d'oxalate de calcium dans le groupe témoin (A), en présence de taraxastérol (B), en présence de l'extrait aqueux de pissenlit (C), et en présence de citrate de potassium (D) (X400) (d'après Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018b).

COD: Oxalate de Calcium Dihydraté, COM : Oxalate de Calcium Monohydrate

Par ailleurs, en 2018 une étude menée par Ghale-Salimi *et al.* confirme les propriétés antilithiasiques du taraxastérol contenu dans le pissenlit, mais *in vivo* cette fois-ci. En effet, la formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium a été provoquée chez des rats via l'administration de chlorure d'ammonium et d'éthylène glycol par voie orale (0,75% de chlorure d'ammonium dans l'eau de boisson durant trois jours et 1% d'éthylène glycol dans l'eau de boisson durant trente-trois jours). Au total, trente-six rats ont été étudiés et ont reçu des différents traitements comme présenté dans le tableau 10.

Tableau 10 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018a).

Groupe (n=6)	Traitement
A	Aucun traitement
B	Ethylène glycol (gavage intra-gastrique)
C	Ethylène glycol + 2 mg/kg taraxastérol (gavage intra-gastrique)
D	Ethylène glycol + 4 mg/kg taraxastérol (gavage intra-gastrique)
E	Ethylène glycol + 8 mg/kg taraxastérol (gavage intra-gastrique)
F	Ethylène glycol + 2,5 g/kg de citrate de potassium

Après trente-six jours de traitement, l'urine des rats a été récoltée sur vingt-quatre heures afin de mesurer la concentration en ions calcium, magnésium, oxalate ainsi que la concentration de citrate et le pH urinaire. Des prélèvements sanguins ont également été réalisés afin d'évaluer les teneurs des ions calcium, des ions magnésium, de l'albumine, de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) et de l'enzyme glutathion peroxydase (GPx). La SOD et la GPx sont le reflet d'une activité antioxydante. Enfin, les rats ont été sacrifiés et les reins prélevés afin d'évaluer microscopiquement la formation et le dépôt de calculs rénaux, d'effectuer des analyses histologiques de l'organe, et de mesurer les activités des enzymes SOD et GPx. Les résultats ont mis en évidence une alcalinisation des urines pour les rats ayant reçu le taraxastérol et le citrate de potassium, en comparaison avec le groupe n'ayant reçu que l'éthylène glycol et pour lequel les urines étaient acidifiées. En effet, le pH urinaire était de six virgule quatre pour le groupe B contre sept virgule deux en moyenne pour les groupes C, D, E et F. Par ailleurs, une diminution des concentrations urinaires d'oxalate et de magnésium a été observée pour les groupes C, D, E et F en comparaison avec le groupe B : diminutions de l'oxalate urinaire de 21,3%, de 38,5%, 87% et 87,7% pour les groupes ayant respectivement reçu 2 mg/kg, 4 mg/kg et 8 mg/kg de taraxastérol et 2,5 g/kg de citrate de potassium ; diminutions de la magnésurie de 17,3%, 23,5%, 31,6% et 28,6% pour les mêmes groupes. Or, une concentration urinaire importante en oxalate est un facteur favorisant dans la formation des calculs urinaires et le magnésium joue un rôle inhibiteur dans leur formation. Néanmoins, il a été montré qu'un des facteurs principaux de l'apparition de calculs de CaOx est l'hypocitraturie. En l'occurrence, les résultats ont montré une augmentation de la citraturie pour les groupes C, D, E et F en comparaison avec le groupe B (augmentations des concentrations en citrate de 18,8%, 26,8%, 44,1% et 42,6% pour les groupes ayant respectivement reçu 2 mg/kg, 4 mg/kg et 8 mg/kg de taraxastérol et 2,5 g/kg de citrate de potassium). L'augmentation de la citraturie sous l'effet du taraxastérol constitue un moyen de

prévention quant à la formation des calculs de CaOx. Par ailleurs, une augmentation des concentrations en albumine sérique a été observée pour les groupes C, D, E et F en comparaison avec le groupe B (Augmentations de 16,7%, 25%, 26,8% et 25%). Or, il a été montré que l'albumine agit comme un inhibiteur de la croissance des cristaux d'oxalate de calcium et favorise la germination cristalline. Ainsi, les cristaux sont plus nombreux mais plus petits, ce qui permet de diminuer la sursaturation urinaire mais facilite aussi l'élimination des cristaux qui sont plus petits (Cerini et al. 1999). De plus, l'activité antioxydante et les lésions rénales ont été évaluées entre autre par des marqueurs biochimiques que sont les enzymes SOD et GPx dans le sérum et les reins notamment. On observe alors une augmentation de l'activité de ces enzymes dans les homogénats de sérum et de reins pour les groupes ayant reçu un traitement avec du taraxastérol en comparaison avec celui n'ayant reçu que l'éthylène glycol (augmentations des concentrations sériques de l'enzyme SOD pour le groupe E de 35,7% en comparaison avec le groupe B, augmentations des concentrations sériques de l'enzyme GPx de 30,5%, augmentations des concentrations de l'enzyme SOD dans les homogénats de reins de 19,8%, augmentations des concentrations de l'enzyme GPx dans les homogénats de reins de 20,1%). Enfin les analyses microscopiques et histologiques ont montré une diminution de nombre de calculs rénaux pour les groupes traités avec le taraxastérol en comparaison avec celui traité uniquement avec l'éthylène glycol. De plus, le tissu rénal des rats ayant uniquement reçu l'éthylène glycol présentait des lésions importantes, notamment une dilatation, une hypertrophie et une nécrose tubulaire avec de nombreux dépôts cristallins dans la lumière. Au contraire, pour les groupes ayant reçu le taraxastérol et le citrate de potassium, les dommages cellulaires étaient moins importants et l'inflammation réduite (dépôt de cristaux diminué de 68,2%, 66,9% et 91,4% pour les groupes C, D et E en comparaison avec le groupe B, lésions histopathologiques diminuées de 62,3%, 52,8% et 81,1%) (Yousefi Ghale-Salimi et al. 2018a).

II.1.4 Lespedeza *Lespedeza capitata*

II.1.4.1 Aspects botaniques

Le lespedeza appartient à la famille des Fabaceae, il s'agit d'un sous-arbrisseau d'origine Nord-Américaine (Labre 2017).

II.1.4.2 Composition et parties utilisées

Lespedeza capitata est riche en flavonoïdes (proanthocyanidines) et la plante entière est utilisée en phytothérapie (Labre 2017 ; Yarnell, Abascal 2007).

II.1.4.3 Propriétés uro-néphrologiques

Lespedeza capitata est une plante dont les propriétés restent peu documentées. Néanmoins, elle est utilisée en phytothérapie pour ses effets diurétiques et anti-hypertenseur.

Effets diurétique et anti-hypertenseur :

Lespedeza capitata permet d'augmenter la filtration rénale et l'élimination de l'urée sanguine (Hennebelle et al. 2004). Les proanthocyanidines contenues dans la plante auraient un effet anti-hypertenseur par inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Yarnell, Abascal 2007 ; Wagner, Elbl 1992).

II.1.5 Ortie dioïque *Urtica dioica*

II.1.5.1 Aspects botaniques

L'ortie dioïque, de la famille des Urticaceae, est une plante herbacée vivace, de soixante à cent vingt centimètres de haut, à feuilles opposées et petites fleurs en grappes. Elle est recouverte de poils urticants et hérissés. Ses grandes feuilles ovales sont terminées par une pointe et avec de fortes dents triangulaires. Le limbe et le pétiole sont recouverts de plusieurs sortes de poils : des poils urticants, des poils tecteurs non urticants (face supérieure du limbe), des poils glandulaires courts (face supérieure du limbe) (Wichtl, Anton 2003 ; Bertrand 2015 ; Bezanger-Beauquesne et al. 1961 ; 1986 ; Bézanger-Beauquesne et al. 1982).

Géographiquement, on retrouve l'ortie en Europe, en Afrique du Nord, en Asie, et en Amérique du Nord et du Sud. Il s'agit d'une plante envahissante et très commune autour des habitations, haies, fossés, champs et bords de chemins.

II.1.5.2 Composition et parties utilisées

L'ortie dioïque est majoritairement composée de flavonoïdes, tanins, lignanes, acides phénoliques et d'anthocyanes (Asgarpanah, Mohajerani 2012).

Les parties aériennes contiennent des :

- Flavonoïdes : rutine, quercétine, kaempférol 3-O-glucoside, kaempférol 3-O-rutinoside, isorhamnétine 3-O-rutinoside ;
- acides phénoliques : acide chlorogénique, acide cafféique ;
- anthocyanes : péonidine 3-O-rutinoside, péonidine p-coumaroylglucoside, et rosiniine 3-O-rutinoside.

La racine contient des :

- lignanes : lignanes diaryl-butaniques comme le sécoisolaricirésinol et l'isolaricirésinol, lignanes diaryl-furaniques comme le néo-olivil, pinoresinol, 3,4-divanillyltetrahydrofuran ;
- flavonoïdes : myricétine, quercétine, kaempférol, quercétine-3-O-rutinoside, kaempférol-3-O-rutinoside, isorhamnétine ;
- tanins : coumarine (scopolétine) ;
- acides phénoliques.

Les parties utilisées en phytothérapies sont les parties aériennes (graines comprises) et les racines (May 2014).

II.1.5.3 Propriétés uro-néphrologiques

Si l'ortie dioïque peut être considérée comme une plante majeure utilisée contre les désordres prostatiques, elle possède bien d'autres propriétés : anti-inflammatoire, anti-hypertensive, anti-lithiasique et diurétique.

Action anti-inflammatoire :

En 2013, Hajhashemi *et al.* ont étudié les effets antinociceptifs et anti-inflammatoires d'un extrait hydroalcoolique issus de feuilles d'*Urtica dioica* sur des rats et des souris. L'extrait a été préparé à partir de cinq cents grammes de feuilles d'ortie réduites en poudre puis mises à macérer dans de l'éthanol et l'eau à proportions égales durant deux jours. Le mélange a par la suite été filtré puis lyophilisé. Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait, un œdème de la patte des souris a été induit expérimentalement via une injection plantaire de zéro virgule un millilitre carraghénane à 1%. Quatre groupes de six rats ont été formés comme présenté dans le tableau 11. Les individus de tous les groupes ont reçu une injection de carraghénane. Quarante cinq minutes avant ces injections, de l'eau saline (pour le premier groupe), de l'extrait d'ortie à 200 mg/kg (pour le deuxième groupe) ou 400 mg/kg (pour le troisième groupe), et de l'indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien) à 10 mg/kg (pour le quatrième groupe) ont été administrés par voie orale. Le volume de la patte a

été mesuré avant et quatre heures après l'injection plantaire de sorte à évaluer l'odème liée à l'inflammation.

Tableau 11 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Hajhashemi, Klooshani 2013).
* volumes administrés équivalents entre tous les groupes. ** Volumes injectés équivalents entre tous les groupes

Groupes (n=6)	Traitement
1	Solution saline par voie orale * puis 45 minutes après injection plantaire d'une solution de carraghénane**.
2	Extrait hydroalcoolique d'ortie à 200 mg/kg par voie orale* puis 45 minutes après injection plantaire d'une solution de carraghénane**.
3	Extrait hydroalcoolique d'ortie à 400 mg/kg par voie orale* puis 45 minutes après injection plantaire d'une solution de carraghénane**.
4	Indométacine à 10 mg/kg par voie orale* puis 45 minutes après injection plantaire d'une solution de carraghénane**.

Les résultats ont alors montré une diminution significative de l'œdème pour les individus ayant reçu les injections d'indométacine et d'extrait d'ortie à la posologie de 400 mg/kg. En effet, en comparaison avec le premier groupe (groupe témoin), le volume des pattes des rats était diminué de 26,5% pour le groupe ayant reçu l'extrait d'ortie à 400 mg/kg et de 81,6% pour le groupe ayant reçu l'indométacine à 10 mg/kg (Hajhashemi, Klooshani 2013).

Action anti-lithiasique :

En 2014, Zhang *et al.* ont étudié l'activité antiurolithique d'un extrait méthanolique de parties aériennes d'*Urtica dioica* sur des rats présentant des calculs rénaux de CaOx induits expérimentalement par de l'éthylène glycol et du chlorure d'ammonium. L'extrait a été préparé à partir de feuilles d'ortie lavées, séchées à l'ombre puis extraites avec du méthanol à 95% durant trois heures à l'aide d'un extracteur de Soxhlet. Le mélange a par la suite été concentré à pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40°C puis l'extrait a été stocké à 4°C jusqu'à utilisation. Les calculs urinaires ont été induits par l'administration dans l'eau de boisson de 0,55% d'éthylène glycol et 1% de chlorure d'ammonium durant dix jours. Les rats ont ensuite été divisés en quatre groupes de dix individus dont les différents traitements sont présentés dans le tableau 12. Les rats du premier groupe ont reçu par voie orale 10 ml/kg d'eau distillée. Ceux du deuxième, 10 ml/kg d'eau distillée après induction des calculs de CaOx. Ceux du troisième et du quatrième groupe ont respectivement reçu 0,7 g/kg, 1,4 g/kg et 600 mg/kg de l'extrait d'ortie par voie orale en une dose unique. A partir de quarante huit heures après le traitement et pendant trente jours, les urines des rats ont été récoltées

quotidiennement de sorte à déterminer les concentrations urinaires en créatinine, en ions calcium, en oxalate ainsi que le pH. Les rats ont par la suite été sacrifiés de sorte à prélever les reins afin d'évaluer le dépôt de cristaux de calcium et d'oxalate ainsi que d'effectuer des analyses histopathologiques.

Tableau 12 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Zhang et al. 2014).

Groupe (n=10)	Traitement
1	Aucune induction de calculs, 10 ml/kg d'eau distillée par voie orale.
2 (témoin)	Induction des calculs d'oxalate de calcium (eau de boisson avec 0,55% d'éthylène glycol et 1% de chlorure d'ammonium) durant 10 jours puis 10 ml/kg d'eau distillée par voie orale.
3	Induction des calculs d'oxalate de calcium (eau de boisson avec 0,55% d'éthylène glycol et 1% de chlorure d'ammonium) durant 10 jours puis 0,7 g/kg d'extrait d'ortie par voie orale.
4	Induction des calculs d'oxalate de calcium (eau de boisson avec 0,55% d'éthylène glycol et 1% de chlorure d'ammonium) durant 10 jours puis 1,4 g/kg d'extrait d'ortie par voie orale.

Les résultats ont alors montré une diminution du dépôt de cristaux de CaOx au niveau des reins des rats ayant reçu les extraits d'ortie (dépôt respectivement réduit de 20% et 60% en comparaison avec le groupe témoin). On observe également pour ces deux groupes en comparaison avec le groupe témoin, une diminution de l'excrétion urinaire en oxalate, calcium et créatinine (diminutions respectives de 25% et 67% pour l'oxalate, 17% et 33% pour le calcium, 27% et 43% pour la créatinine). Les analyses histologiques ont également révélé une diminution du nombre de calculs de CaOx dans les reins des rats ayant reçu les extraits d'ortie en comparaison avec le groupe témoin, ainsi que des lésions tubulaires et glomérulaires. Cette étude témoigne donc d'un effet antiuroolithique d'un extrait méthanolique de parties aériennes d'ortie aux posologies de 0,7 g/kg et 1,4 g/kg, par voie orale chez des rats présentant des calculs de CaOx. De plus, cet effet semble concentration dépendant (Zhang et al. 2014).

Action néphroprotectrice :

En 2015, Salih *et al.* ont étudié l'effet antioxydant d'un extrait éthanolique d'ortie par voie orale et son rôle protecteur vis à vis du stress oxydatif néphrotoxique induit par la gentamicine chez les lapins. L'extrait d'ortie a été obtenu à partir des feuilles uniquement,

lavée, séchée puis broyée à température ambiante. Environ dix grammes de poudres de feuilles ont été extraites dans cinquantes millilitres d'éthanol 95% à l'aide d'un extracteur de Soxhlet. L'extrait sec a ensuite été dissous dans du diméthylsulfoxyde afin d'obtenir une concentration finale de 200 mg/ml. Au total, quatre groupes de cinq lapins ont été étudiés. Durant dix jours, les animaux du premier groupe ont reçu 1ml/kg d'une solution saline isotonique par voie orale, ceux du deuxième groupe 100 mg/kg de gentamicine par voie orale, le troisième groupe 100 mg/kg de l'extrait éthanolique d'ortie, et le quatrième groupe 100 mg/kg de gentamicine ainsi que 100 mg/kg d'extrait d'ortie. Les différents groupes ainsi que les traitements sont présentés dans le tableau 13. Dix jours après les traitements, des prélèvements sanguins ont été effectués de sorte à déterminer les concentrations plasmatiques en urée et créatinine. Les lapins ont par la suite été sacrifiés afin de mesurer les concentrations rénales en glutathion et malondialdéhyde, et de réaliser des analyses histopathologiques.

Tableau 13 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Salih 2015).

Groupe (n=5)	Traitement
1 (témoin)	1 ml/kg de solution saline isotonique par voie orale durant 10 jours.
2	100 mg/kg de gentamicine par voie orale durant 10 jours.
3	100 mg/kg d'extrait éthanolique d'ortie par voie orale durant 10 jours.
4	100 mg/kg de gentamicine et 100 mg/kg d'extrait éthanolique d'ortie par voie orale durant 10 jours.

Les résultats des expériences ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques en urée et créatinine pour le groupe ayant uniquement reçu la gentamicine en comparaison avec le groupe témoin. En comparaison avec le groupe 2, les groupes 3 et 4 ayant reçu les extraits d'ortie ont présenté une diminution des concentrations en urée et créatinine (diminutions respectives de 21,2% et 27,2% pour l'urée, et 52,6% et 57,4% pour la créatinine). De plus les concentrations en urée et créatinine des groupes 3 et 4 n'étaient pas significativement différentes de celles du groupe témoin. Par ailleurs, pour les lapins ayant uniquement reçu la gentamicine, la concentration en malondialdéhyde était augmentée de 95% tandis que celle du glutathion était diminuée de 8%, en comparaison avec le groupe témoin. L'augmentation du malondialdéhyde au niveau des reins traduit un stress oxydant important, tandis que la diminution des concentrations en glutathion est probablement liée à une consommation de celui-ci en lien avec la lutte contre l'oxydation. Pour les lapins ayant reçu les extraits d'ortie (groupe 3 et 4), on observe, en comparaison avec le groupe précédent,

une diminution des concentrations du malondialdéhyde de 41,7% et 44%, ainsi qu'une augmentation des concentrations en glutathion de 54% et 113.3%. Ces résultats traduisent donc une augmentation de l'activité antioxydante rénale sous l'effet de l'extrait d'ortie. Les analyses histopathologiques quant à elles montraient des modifications du corpuscule rénal pour les lapins ayant reçu la gentamicine seule, à savoir une dégénérescence vacuolaire tubulaire, des hémorragies interstitielles et des pertes de la bordure en brosse de l'épithélium. Les reins des lapins ayant reçu l'extrait d'ortie seul ne présentaient aucune anomalie à l'histologie, et ceux ayant reçu conjointement la gentamicine et l'extrait d'ortie présentaient une architecture glomérulaire et tubulaire presque normale avec quelques signes d'inflammation tubulaire. Ces résultats témoignent donc d'un rôle protecteur partiel de l'extrait éthanolique d'ortie utilisé vis-à-vis de la néphrotoxicité induite par la gentamicine (Salih 2015).

Action anti-hypertensive et diurétique :

Les propriétés anti-hypertensive et diurétique d'un extrait aqueux d'ortie par voie intra-veineuse ont été démontrées en 2000 par Tahri *et al.* sur des rats. L'extrait a été obtenu à partir de dix grammes de feuilles et de tiges coupées en petits morceaux puis mises à sécher et à infuser dans cent millilitres d'eau distillée bouillante durant vingt minutes. Après infusion, décantation et filtration, le filtrat a été mis à sécher dans un incubateur à une température de 50°C. L'extrait a par la suite été dissous dans une solution physiologique isotonique (NaCl 0,9%) de sorte à obtenir les concentrations voulues pour les expériences. Durant une heure et demie, des rats anesthésiés ont reçu par voie intra-veineuse un extrait aqueux de parties aériennes d'ortie à une posologie de 4 mg/kg/h (n=6) et 24 mg/kg/h (n=6) suivant les groupes. Un troisième groupe faisant office de groupe témoin (n=4) a quant à lui reçu par voie intra-veineuse 2 mg/kg/h de furosémide. Toutes les trente minutes la pression artérielle a été mesurée, une prise de sang a été effectuée de sorte à mesurer l'hématocrite, la production urinaire a été quantifiée et des analyses d'urines effectuées afin de déterminer la concentration urinaire en sodium. A l'issue des expériences, les résultats ont montré une diminution significative de la pression artérielle sous l'effet de la perfusion de l'extrait d'ortie à 4 mg/kg/h et à 24 mg/kg/h (diminutions respectives de 15% et 39%) ainsi que sous l'effet du furosémide à 2 mg/kg/h (diminution de 27%). Toutefois, pour l'extrait d'ortie à 24 mg/kg/h une fois la perfusion terminée, la réversibilité n'était pas complète et la pression artérielle demeurait 30% inférieure à celle de départ. Cette irréversibilité au bout d'une heure après l'arrêt de l'administration de l'extrait suggère un mode d'action lent de la plante et

éventuellement une possible toxicité à forte dose. Une diminution de la fréquence cardiaque a également été constatée (valeurs non renseignées). De plus, la perfusion d'extrait d'ortie à 24 mg/kg/h a induit une diminution de l'hématocrite de 14% ce qui traduit une augmentation du volume plasmatique circulant mais n'explique pas la baisse de la pression artérielle. Concernant la diurèse et la natriurèse, on observe une augmentation significative de ces deux paramètres sous l'effet des extraits végétaux à 4 mg/kg/h (augmentations respectives de 11% et 28%) et 24 mg/kg/h (augmentations respectives de 84% et 143%). Les mêmes résultats sont obtenus sous l'effet du furosémide avec une diurèse et une natriurèse augmentées de 85% et 155%. Ainsi, les résultats de cette étude mettent en avant l'action hypotensive, diurétique et natriurétique d'un extrait aqueux d'ortie aux posologies de 4 mg/kg/h et 24 mg/kg/h par voie intraveineuse chez des rats. Ces résultats suggèrent d'une part une action cardiovasculaire directe de l'extrait ainsi qu'une action rénale (Tahri et al. 2000).

Les effets hypotenseurs, diurétiques et natriurétiques de l'ortie ont également été évoqués par Dizaye *et al.* en 2013, sur des lapins par voie intraveineuse. En l'occurrence, l'extrait a été obtenu à partir de feuilles séchées et réduites en poudre. Deux grammes de feuilles en poudre ont été mélangés à deux cents millilitres d'eau bouillante durant une heure. Le mélange a ensuite été filtré, et la solution aqueuse finale constituée de sorte à obtenir une concentration finale de 20 mg/ml. Des études *in vitro*, visant à étudier les effets de l'extrait d'ortie sur les artères pulmonaires et les muscles lisses de la vessie, ont été effectuées sur dix huit lapins. Les animaux ont été sacrifiés de sorte à prélever les artères pulmonaires et la vessie qui ont par la suite été placées dans une boîte de pétri contenant une solution de Krebs ou une solution de Tyrode suivant l'organe. Les vessies ainsi que les artères pulmonaires ont été préalablement contractées par l'ajout respectif de pilocarpine (20 µl/ml) et de phényléphrine (20 µl/ml), puis l'extrait d'ortie a été ajouté (50 µl/ml). L'activité mécanique des tissus (contraction vésicale et vasoconstriction) a commencé à être mesurée un peu avant l'ajout de pilocarpine ou phényléphrine durant quatre-vingt-dix minutes. Les résultats n'ont montré aucun effet de l'extrait d'ortie sur la contraction ou la relaxation de la vessie isolée. De même, aucun effet vasodilatateur ou vasoconstricteur n'a été observé sur les artères pulmonaires isolées. Par la suite, des études *in vivo*, visant à déterminer les effets de l'extrait d'ortie par voie intraveineuse sur la production urinaire ainsi que la natriurie et la kaliurie, ont été effectuées. Deux groupes de six lapins ont été formés, le premier recevant 0,3 mg/kg de furosémide par voie intraveineuse, et le second 20 mg/kg de l'extrait d'ortie. La production urinaire et les concentrations en potassium et sodium dans les urines ont été mesurées trente minutes avant l'injection, puis toutes les trente minutes, et ce durant une heure et demie.

L'injection intraveineuse de l'extrait d'ortie a induit une augmentation significative de la production urinaire et de l'excrétion de sodium (production urinaire augmentée de 348% et excrétion urinaire de sodium augmentée de 685% quatre-vingt-dix minutes après l'injection). L'injection de furosémide a elle entraîné une augmentation de 109,6% de l'excrétion urinaire et de 73% de l'excrétion de sodium. L'augmentation de l'excrétion urinaire de potassium suite à l'injection de l'extrait d'ortie n'était pas significative tandis que pour le furosémide, trente minutes après l'injection, l'excrétion de potassium a été augmentée de 305,5%. Enfin, l'effet de l'extrait d'ortie sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle de cinq rats ont été étudiées. Cinq rats ont reçu une injection intrapéritonéale de l'extrait d'ortie à la posologie de 20 mg/kg et cinq autres rats ont reçu une solution isotonique par voie intrapéritonéale (groupe contrôle). Trente minutes après les injections, la pression artérielle ainsi que la fréquence cardiaque des animaux ont été mesurées. Les résultats ont alors montré une diminution significative de la pression artérielle ainsi que de de la fréquence cardiaque (diminutions respectives de 13,2% et 12% en comparaison avec le groupe contrôle). Ainsi, les résultats de cette étude mettent en évidence une activité diurétique et natriurétique de l'extrait d'ortie à 20 mg/kg sur des lapins, ainsi qu'un effet hypotenseur sur des rats (Dizaye et al. 2013).

II.2 Les plantes contenant des polyphénols et ayant des propriétés thérapeutiques lors de trouble vésical

II.2.1 Busserole *Arctostaphylos uva ursi*

II.2.1.1 Aspects botaniques

La busserole, de la famille des Ericaceae, se présente sous la forme d'un petit arbuste à feuilles rondes, persistantes, s'apparentant à la myrtille. Elle est répandue sur des terrains siliceux des régions montagneuses (Espagne, Italie). Sa répartition est circumpolaire : Alpes du Sud, Basse Provence, Europe, Asie, Amérique du N, Canada (Fougere, Wyn 2006).

II.2.1.2 Composition et parties utilisées

La busserole est constituée de (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006 ; Olennikov, Chekhirova 2013):

- tanins (entre 6% et 70% de la matière sèche) : tanins galliques (jusqu'à 20% de la plante séchée), acide ellagique, catéchine, anthocyanidines (delphinidine 3-Ob-glucoside,

pétunidine 3-*O*- β -glucoside and malvidine, 3-*O*- β -glucoside), phénol gallique, coumarine, acide syringique ;

- hétérosides phénoliques (6 à 10% de la matière sèche) : arbutine (8,24% de la matière sèche), méthyl-arbutine, picéoside ;
- flavonoïdes (environ 1% de la matière sèche) : dérivés du quercétol, myricétine.

Les parties utilisées en phytothérapie sont essentiellement les feuilles.

II.2.1.3 Propriétés uro-néphrologiques

La busserole fut très utilisée au 13^{ème} siècle dans le traitement des infections urinaires. Elle possède de multiples propriétés : anti-infectieuse, anti-hypertensive et diurétique.

Propriétés antibactériennes et action sur les calculs rénaux et vésicaux :

La busserole possède des propriétés antiseptiques dont l'efficacité est supérieure lorsque l'urine possède un pH légèrement basique, ainsi que des effets virostatiques et antimycosique urinaires. En particulier, il a été montré qu'un des composants majeurs de cette plante, à savoir l'arbutoside, agit contre les germes impliqués lors de cystites ainsi que de prostatite. Les germes sensibles à la busserole sont : *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albican* et *Salmonella typhi* (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006). Cet effet est lié aux esters d'hydroquinone tels que l'arbutine ainsi qu'aux hydroquinones libres, et aux acides phénols et picéosides. Lorsque l'arbutoside est consommé, elle est hydrolysée dans l'intestin en glucose et en hydroquinone. L'hydroquinone est absorbée puis glucuronisée dans le foie. L'hydroquinone glucuronide est ensuite transportée jusqu'aux reins où elle est excrétée dans l'urine. Si le pH de l'urine est suffisamment alcalin (> 7), alors l'hydroquinone glucuronisée se décompose spontanément, libérant l'hydroquinone qui agit en tant qu'agent antimicrobien (Arriba et al. 2013). Dans le cas où les urines seraient trop acides, cela empêche la métabolisation et la libération de l'hydroquinone.

La busserole est également utilisée en cas de calculs rénaux et vésicaux, en particulier contre les calculs ammoniaco-magnésiens (struvites) qui se forment à pH basique. Surtout dans le cas de struvites chez les animaux domestiques (May 2014). Néanmoins, si la littérature évoque son utilisation dans le cadre d'une lithiase urinaire, peu d'études sont disponibles et démontrent son efficacité.

Action diurétique :

Une action diurétique d'extraits de Busserole a été mise en évidence par Beaux *et al.* en 1999 sur des rats pour un extrait aqueux de busserole. L'extrait en question était issu du commerce et a été administré par voie intra-péritonéale dans une solution saline hypotonique et à une posologie de 50 mg/kg (une seule administration). Dans les vingt-quatre heures suivant le traitement, la production urinaire des rats a été évaluée. A la fin des expériences, le volume urinaire produit pour les individus traités avec l'extrait aqueux de busserole a été significativement augmenté (augmentation de 38,5% au bout de six heures et de 11,3% au bout de vingt-quatre heures) (Beaux et al. 1999).

II.2.2 Canneberge *Vaccinium macrocarpon*

II.2.2.1 Aspects botaniques

La canneberge fait partie de la même famille que la myrtille et la busserole à savoir les Ericaceae. La baie est connue depuis plusieurs siècles pour soigner des cystites et des plaies. Originaire du Nord des Etats-Unis et de l'Asie, la canneberge se présente sous la forme d'un petit arbrisseau poussant dans les lieux humides et acides tels que les tourbières (Hennebelle et al. 2004).

II.2.2.2 Composition et parties utilisées

Les constituants principaux sont (May 2014):

- Des flavonoïdes: anthocyanines, proanthocyanidines, quercétine, kaempférol, myricétine ;
- Des tanins : épicatechol.

Seul le fruit est utilisé.

II.2.2.3 Propriétés uro-néphrologiques

Historiquement, la canneberge a beaucoup été employée pour traiter les cystites, néanmoins elle possède plusieurs propriétés telles que la prévention des infections du tractus urinaire et des calculs, un effet néphroprotecteur et antioxydant sur les reins.

Prévention des infections urinaires :

En 2016, Chou *et al.* se sont intéressés à l'effet d'un extrait de canneberge sur les infections du tractus urinaire chez des chiens *in vivo*, ainsi que sur l'adhérence des bactéries *Escherichia coli* à des cellules rénales canines *in vitro*. Pour les expériences *in vivo*, les animaux testés étaient des chiens prédisposés aux infections du tractus urinaire (femelles ayant développé au moins trois infections urinaires au cours de l'année). Au total deux groupes de six chiens ont été étudiés. Les animaux du premier groupe ont reçu durant quatorze jours 20 mg/kg de céfalexine par voie orale toutes les douze heures. Les animaux du deuxième groupe ont reçu par voie orale un extrait de canneberge en poudre issu du commerce durant six mois, un gramme lorsqu'ils pesaient moins de vingt-cinq kilos et deux grammes lorsqu'ils pesaient plus de vingt-cinq kilos. Le jour précédent l'administration du traitement ainsi que tous les mois, des analyses sanguines (hématologiques et biochimiques), urinaires, un examen clinique complet et une culture bactérienne urinaire ont été effectués. Durant les six mois, aucun des douze chiens n'a développé d'infection du tractus urinaire. Pourtant, compte tenu des antécédents d'infections urinaires chez ces animaux ainsi que de leur récurrence, les chiens auraient dû présenter au moins une infection dans les 6 mois s'ils n'avaient reçu aucun traitement. La mise en culture de l'urine de tous les chiens n'a montré aucune inhibition de la croissance bactérienne d'*Escherichia coli* et aucun effet secondaire du traitement à la canneberge n'a été observé. Cela signifie donc que, soit la concentration de l'extrait de canneberge était trop faible pour inhiber la croissance bactérienne, soit l'extrait ne présente pas d'activité bactériostatique. Concernant les expériences *in vitro*, durant soixante jours, six chiens ont reçu un gramme d'extrait de canneberge en poudre lorsqu'ils pesaient moins de vingt-cinq kilos, et deux grammes lorsqu'ils en pesaient plus. Des échantillons d'urine ont été prélevés le jour précédent l'administration du traitement ainsi qu'au bout de trente puis soixante jours. L'objectif était de déterminer si ces échantillons possédaient une propriété inhibitrice de l'adhésion des bactéries *Escherichia coli* à des cellules MDCK (cellules canine Madin-Darby). Afin d'évaluer l'adhésion bactérienne, les cellules MDCK ont été mises en incubation avec les échantillons d'urines prélevés juste avant le début du traitement à la canneberge, trente jours après et soixante jours après. L'adhésion bactérienne a été réduite pour les cellules incubées avec les échantillons d'urine en comparaison avec celles

incubées avec l'urine prélevée juste avant le début du traitement (diminution de l'adhésion bactérienne de 80% pour l'échantillon prélevé au bout de trente jours et 95% pour celui prélevé au bout de soixante jours). De plus, des analyses microscopiques, présentées par la figure 9, ont révélé une diminution significative de l'adhérence des bactéries *Escherichia coli* aux cellules MDCK pour les échantillons obtenus à trente jours et soixante jours. Ainsi, cette étude a permis de montrer qu'un extrait de poudre de canneberge issu du commerce, administré à une posologie de 135 mg/kg à 400 mg/kg, diminue l'adhérence d'*E. coli* aux cellules MDCK *in vitro* mais ne permet pas d'inhiber la croissance bactérienne. Ces résultats suggèrent donc que l'extrait en question présente un intérêt dans le cadre de la prévention des infections urinaires chez le chien (Chou et al. 2016).

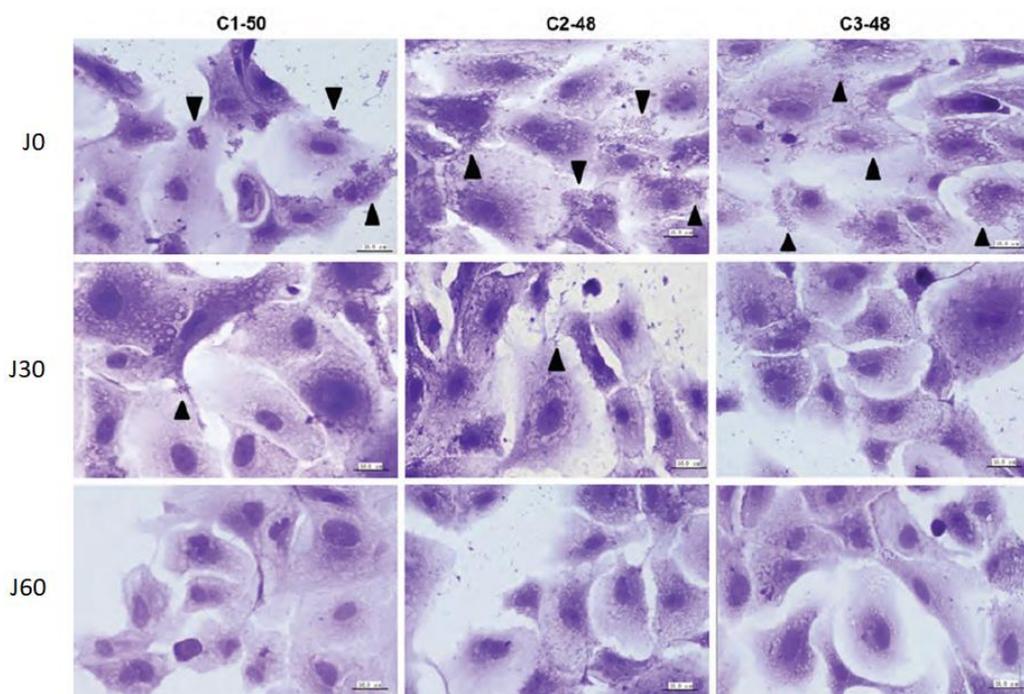


Figure 12 : Représentation microscopique de l'adhérence des souches *E. coli* C1-50, C2-48 et C3-48 aux cellules MDCK après mise en culture avec des échantillons d'urine prélevés sur des chiens avant trente jours et soixante jours après l'administration d'un extrait de canneberge (d'après Chou et al. 2016).

L'adhésion bactérienne aux cellules MDCK est représentée par les flèches. La barre d'échelle représente 50μm.

En 2006 Liu *et al.* se sont intéressés aux effets du jus de canneberge quant à l'adhésion cellulaire de deux souches d'*Escherichia coli*, l'une exprimant le *P-fimbriae* (appendice protéique permettant l'adhésion au substrat organique), l'autre ne l'exprimant pas. En effet, une méthode de microscopie à force atomique (AFM) a été utilisée afin d'étudier les caractéristiques de surface des bactéries ainsi que les forces d'adhésion entre les bactéries et avec la surface de sonde AFM en nitrure de silicium. Les bactéries ont été fixées sur des

lames de verre, lesquelles ont été plongées dans des solutions contenant 5%, 10% et 20% de jus de canneberge. La concentration en jus de canneberge de la plupart des boissons issues du commerce étant de 27%, les concentrations des solutions utilisées lors des expériences contenaient volontairement moins de 27% de jus de canneberge. De sorte à ce que le pH des solutions n'influe pas l'adhérence bactérienne, celui-ci a été ajusté à sept à l'aide d'une solution tampon. Le temps de contact entre les solutions de canneberge et les bactéries étaient de trois heures. Durant cette période, les caractéristiques de surface des bactéries ainsi que leur adhérence ont été évaluées via la méthode AFM. Les résultats ont alors montré une diminution de l'adhésion des bactéries ainsi que des modifications de la conformation de plusieurs macromolécules de surface. En particulier, suite à l'exposition au jus de canneberge, la longueur du *P-fimbriae* a été diminuée de cent nanomètres, et les forces d'adhésion étaient inversement proportionnelles à la concentration en jus de canneberge. Ces résultats n'ont pas été observés pour les souches bactériennes n'exprimant pas de *P-fimbriae*. Plusieurs mécanismes d'action de la canneberge pourraient expliquer ces résultats : la conformation des *P-fimbriae* est modifiée par le jus de canneberge ; l'action adhésive du *P-fimbriae* est inhibée ; le jus de canneberge interrompt l'adhérence des bactéries aux cellules ; le jus de canneberge entraîne des modifications génétiques et phénotypiques des bactéries *E. coli* et par conséquent le *P-fimbriae* n'est pas exprimé (Liu et al. 2006).

L'hypothèse de l'inhibition de l'adhésion bactérienne par des métabolites issus de la canneberge et, notamment, les proanthocyanidines A a été explorée en 2017 par Peron *et al.* En effet, ils se sont intéressés aux effets antibactériens des proanthocyanidines de type A contenues dans la canneberge. Des rats ont reçu un extrait de canneberge standardisé à la posologie de 100 mg/kg (11 mg/kg de proanthocyanidine A) en une seule administration. L'urine produite a été récoltée à deux heures, quatre heures, huit heures et vingt-quatre heures après l'administration du traitement afin d'en évaluer les propriétés antiadhésives. Pour ce faire, l'adhérence de bactéries UPEC (incubées avec l'urine prélevée) à des cellules épithéliales intestinales humaines, a été testée. On s'aperçoit alors que pour les urines prélevées huit heures et vingt-quatre heures après l'administration de l'extrait de canneberge, l'adhérence des UPEC aux cellules est significativement diminuée (diminutions de l'adhérence respectivement de 57% et 47%). Par ailleurs, la quantité de proanthocyanidine A contenue dans les prélèvements urinaires a été mesurée. En l'occurrence, les concentrations en proanthocyanidines A dans tous les échantillons étaient trop faibles pour expliquer leur rôle dans l'inhibition de l'adhésion des UPEC (concentration moyenne de 1,58 ng/ml).

Néanmoins, la présence de plusieurs métabolites issus des polyphénols de la canneberge dans les urines pourrait expliquer l'inhibition de l'adhésion des UPEC observée mais leur rôle n'a pas été démontré (Peron et al. 2017).

Le rôle antiadhésif d'autres métabolites urinaires issus de la canneberge a été exploré par Gonzales de Llano *et al.* en 2015. En l'occurrence, l'effet de plusieurs composés phénoliques sur l'adhérence des bactéries *E. coli* à des cellules épithéliales vésicales a été testé *in vitro*. Des *inocula* de bactéries à la concentration de 10^8 UFC/ml ont été incubés avec différents composés phénoliques constituant la canneberge (durée d'incubation d'une heure). Au total, seize composés ont été testés : l'épicatéchine, des dimères de proanthocyanidine A2 et B2, des phénols simples, des acides benzoïques, des acides phénylacétiques et des acides phénylpropioniques. Les composés testés sont représentés dans la figure 10. Pour chaque composé, le pourcentage d'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules vésicales *in vitro* a été calculé, et ce pour trois concentrations différentes : 100 μ M, 250 μ M et 500 μ M. On observe alors une inhibition significative de l'adhérence bactérienne en présence de proanthocyanidine A2 a été observée pour une concentration de 500 μ M (pourcentage d'inhibition de 51,3%). Au contraire, aucun effet inhibiteur n'a été observé pour la proanthocyanidine B2. Parmi les phénols, simples, le catéchol a montré une inhibition significative de l'adhésion bactérienne pour des concentrations de 100 μ M, 250 μ M et 500 μ M (pourcentages d'inhibition respectifs de 17%, 26% et 33,2%). De même pour les acides benzoïques et phénylacétiques pour lesquels à une concentration de 500 μ M, le pourcentage d'inhibition était supérieur à 29% (pourcentages d'inhibition pour les acides benzoïques de 16,5%, 23,3% et 32,2% pour les concentrations respectives de 100 μ M, 250 μ M et 500 μ M ; pourcentages d'inhibition pour les acides phénylacétiques de 33,5%, 39% et 40,6% pour les mêmes concentrations). Ainsi, cette étude permet de souligner le rôle de plusieurs métabolites urinaires issus de la canneberge et leur rôle potentiel quant à la prévention des infections du tractus urinaire (González de Llano et al. 2015) . Néanmoins, ces résultats sont à nuancer dans la mesure où aucune information n'est donnée quant à la teneur de ces métabolites dans les voies urinaires. En effet, leur concentration dépend entre autre de la voie d'administration de la canneberge, de la biodisponibilité des principes actifs qui la composent, de leur métabolisation, ainsi que de leur voie d'élimination.

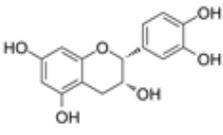
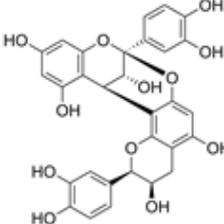
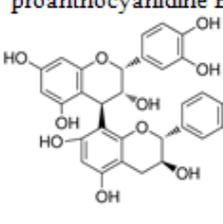
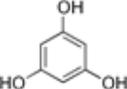
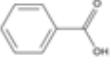
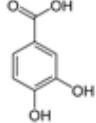
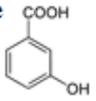
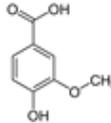
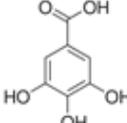
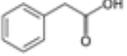
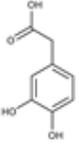
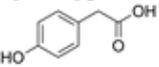
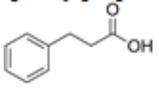
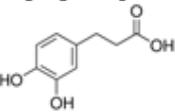
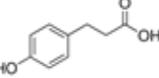
flavan-3-ols	<p>épicatéchine</p> 	<p>proanthocyanidine A2</p> 	<p>proanthocyanidine B2</p> 
phénols simples	<p>cactéchol/ pyrocatéchol</p> 	<p>phloroglucinol</p> 	
acides benzoïques	<p>acide benzoïque</p> 	<p>acide protocatéchique</p> 	
	<p>acide 3-hydroxybenzoïque</p> 	<p>acide vanillique</p> 	<p>acide gallique</p> 
acides phénylacétiques	<p>acide phénylacétique</p> 	<p>acide 3-4-dihydroxyphénylacétique</p> 	
	<p>acide 3-hydroxyphénylacétique</p> 		
acide phénylpropionique	<p>acide phénylpropionique</p> 	<p>acide 3-(3',4'-dihydroxyphényl)-propionique</p> 	
	<p>acide 3-(3'-hydroxyphényl)-propionique</p> 		

Figure 13 : Présentations des différents composés phénoliques testés ainsi que de leur structure chimique (d'après González de Llano et al. 2015).

En 2017, Jensen *et al.* ont étudié l'effet antibactérien du jus de canneberge administré par voie orale à des souris présentant une infection du tractus urinaire induite expérimentalement. En effet, cinquante microlitres d'une suspension de bactéries UPEC ont été introduits par voie transurétrale, sous anesthésie, à des souris, de sorte à déclencher une infection des voies urinaires. Par la suite, durant sept jours, l'eau de boisson des souris a été

remplacée par du jus de canneberge issu du commerce, du jus de canneberge frais, la fraction hydrophile du jus de canneberge frais ou bien un mélange contenant de l'acide citrique, de l'acide shikimique, de l'acide quinique et de l'acide malique à des concentrations identiques à celles du jus de canneberge frais. Les différents groupes formés ainsi que les modalités de traitements sont représentées dans le tableau 14. Le jus de canneberge frais a été obtenu à partir de canneberges congelées mises à décongeler pendant une nuit à cinq degrés, un kilo de fruits a été mélangé à sept cents millilitres d'eau distillée durant cinq minutes puis le mélange a été centrifugé durant quinze minutes de sorte à éliminer la pulpe. La fraction hydrophile quant à elle a été obtenue par une méthode de chromatographie en phase liquide. Les constituants principaux de cette fraction hydrophile étaient des sucres (fructose et glucose), des acides organiques (acide quinique, acide malique, acide citrique et acide shikimique) et des gluco-irridoïdes. A l'issue des sept jours de traitement, les souris ont été sacrifiées et les reins et la vessie ont été prélevés stérilement de sorte à quantifier les bactéries présentes. En l'occurrence, le nombre d'Unité Formant Colonie (UFC) pour le jus de canneberge issu du commerce et pour le jus frais a été respectivement réduit de 65% et 47%, en comparaison avec le groupe témoin ayant uniquement reçu de l'eau distillée. Pour la fraction hydrophile, une diminution de 44% des UFC a été observée. Néanmoins, le jus issu du commerce a été davantage consommé par les souris probablement du fait de son goût sucré plus prononcé, ce qui peut expliquer que les effets antibactériens observés chez ces souris sont plus importants. Concernant le mélange d'acide shikimique, malique, citrique et quinique, une diminution de 52% du nombre d'UFC a été observée. L'effet de ces acides sur la colonisation bactérienne de la vessie et des reins des souris de façon individuelle et par binôme a également été testé. En l'occurrence, les combinaisons d'acide malique et d'acide citrique d'une part, ainsi que d'acide malique et d'acide citrique d'autre part, ont respectivement permis une diminution du nombre d'UFC de 47% et 81%. Par ailleurs, une influence du jus de canneberge sur le pH urinaire a été mise en évidence. En effet, pour les souris ayant reçu le jus de canneberge frais ainsi que le mélange d'acides, le pH urinaire était diminué de 0,7 par rapport au groupe témoin (pH urinaire de 6,5 pour le groupe témoin) (Jensen et al. 2017).

Tableau 14 : Présentation des différentes modalités de traitements (d'après Jensen et al. 2017).

Groupe	Traitement
1 (n=47)	Eau de boisson (Groupe contrôle)
2 (n=10)	Jus de canneberge issu du commerce (concentration de 27%)
3 (n=35)	Jus de canneberge frais
4 (n=17)	Fraction hydrophile
5 (n=36)	Acide shikimique (0,03%), malique (0,53%), citrique (0,78%) et quinique (0,74%) Concentration totale de 2,1%

Propriétés anti-lithiasiques :

En 2001, Terris *et al.* ont montré que l'administration de comprimés d'extrait de canneberge chez des humains à la posologie recommandée par le fabricant durant une semaine, entraîne une acidification des urines ainsi qu'une augmentation de l'oxalurie (pH urinaire diminué de 5,4% et oxalurie augmentée de 43,4%). Les calculs de CaOx se forment lorsque le pH urinaire est acide, l'administration d'un tel extrait de canneberge pourrait favoriser la formation de ces calculs. Néanmoins, en présence de calculs de struvite qui se développent lorsque le pH est alcalin, l'administration de l'extrait de canneberge deviendrait intéressant autant pour son effet préventif de la formation de ces calculs que pour leur dissolution par acidification des urines (May 2014 ; Terris et al. 2001). Des résultats similaires ont été obtenus par McHarg *et al.* en 2003 chez des humains ayant reçu durant deux semaines cinq cents millilitres de jus de canneberge issu du commerce. Le pH urinaire était alors en moyenne diminué de 3,3%, et la concentration en oxalate dans les urines était augmentée de 31,3% (McHarg et al. 2003).

Effets néphroprotecteur et antioxydant sur les reins :

Les effets néphroprotecteurs de la canneberge ont été explorés par Han *et al.* en 2007 chez des lapins présentant des lésions rénales oxydatives induites expérimentalement par une infection des voies urinaires. En effet, afin de provoquer ces lésions rénales, un reflux vésico-urétral unilatéral a été créé expérimentalement et une instillation intra-vésicale de bactéries *E. coli* a été effectuée sur les lapins afin de provoquer une infection rénale. Au total, trente-six

lapins ont été étudiés et divisés en cinq groupes comme présentés dans le tableau 15 : pour le premier la chirurgie a été simulée mais non effectuée (groupe témoin), pour le second la chirurgie a été effectuée mais toute infection urinaire a été prévenue par l'administration quotidienne d'une céphalosporine à 50 mg/kg, pour le troisième la chirurgie a été effectuée et E. coli a été introduite dans la vessie, pour le quatrième la chirurgie a aussi été effectuée tout comme l'infection par E coli mais les lapins ont reçu un extrait de canneberge par voie orale durant toute la durée des expériences (1 g/kg de poudre de canneberge durant trois semaines), pour le cinquième, la chirurgie a été effectuée ainsi que l'inoculation d'E. coli intra-vésicale et les lapins ont reçu après la chirurgie et toutes les semaines 20 mg/kg de mélatonine par voie intra-péritonéale. La mélatonine ayant été démontrée comme agent efficace pour éliminer les radicaux libres, elle est ici utilisée comme un traitement néphroprotecteur (Reiter et al. 2000).

Tableau 15 : Présentation des différentes modalités de traitement (d'après Han et al. 2007).

Groupe	Traitement
1	Reflux vésico-urétral obtenu chirurgicalement (témoin).
2	Chirurgie et administration quotidienne d'une céphalosporine à la posologie de 50 mg/kg.
3	Chirurgie et inoculation d'E. coli par voie intra-vésicale.
4	Chirurgie, infection vésicale par E. coli et administration quotidienne de poudre de canneberge par voie orale à la posologie de 1 g/kg.
5	Chirurgie, inoculation intra-vésicale d'E. coli et administration intra-péritonéale de mélatonine à la posologie de 20 mg/kg après la chirurgie et une fois par semaine.

A la fin des expériences, soit au bout de trois semaines, les lapins ont été sacrifiés de sorte à prélever les reins et les uretères. Des analyses histopathologiques ont été effectuées afin d'évaluer entre autre les lésions oxydatives, la réponse inflammatoire (infiltration de cellules inflammatoire dans le tissu interstitiel) et la cicatrisation tissulaire (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire). Pour les lésions inflammatoires et cicatricielles des notes entre zéro et trois ont été attribuées en fonction de l'étendue de l'atteinte parenchymateuse (zéro si aucune atteinte, un si moins de 5% du parenchyme est atteint, deux si entre 5% et 10% du parenchyme est atteint, trois si plus de 10% du parenchyme est atteint). Les lésions oxydatives ont, elles, étaient évaluées à travers la concentration en malondialdéhyde dans le tissu rénal. Tous les reins prélevés sur les lapins ayant subi la chirurgie étaient de taille augmentée, et les uretères dilatés. Les reins du groupe 1 ne présentaient aucune modification histopathologique.

Ceux des groupes 2, 4 et 5 quant à eux présentaient une légère infiltration de cellules mononuclées sans fibrose interstitielle tandis que ceux du groupe 3 présentaient une infiltration de cellules mononuclées périglomérulaire ainsi qu'une dilatation, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle. Certains tubules étaient remplis d'un infiltrat inflammatoire pouvant former des micro-abcès. Par ailleurs, en comparaison avec le groupe 3 (chirurgie et inoculation intra-vésicale d'E. coli), la concentration en malondialdéhyde du groupe ayant reçu le traitement à la canneberge était diminuée de 32%. Ainsi, dans cette étude, la poudre de canneberge administrée quotidiennement par voie orale à la posologie de 1 g/kg pendant trois semaines, a permis de diminuer l'inflammation et l'accumulation de malondialdéhyde rénal. L'extrait en question présente donc des propriétés anti-oxydante rénales et permet de prévenir les lésions rénales induites par une infection à E. coli (Han et al. 2007). L'extrait de canneberge en question et à cette posologie pourrait notamment être utilisé en complément dans le cadre de pathologies rénales telles que des pyélonéphrites, en limitant les lésions oxydatives et l'inflammation.

Des propriétés néphroprotectrices similaires ont été démontrées par Ali *et al.* en 2012 pour des rats dont une néphrotoxicité a été induite par l'administration de gentamicine intra-péritonéale (100 mg/kg pendant huit jours). Au total, vingt-quatre rats ont été étudiés et divisés en quatre groupes comme présenté dans le tableau 16. Les rats du premier groupe ont reçu quotidiennement de l'eau distillée par voie orale et intra-péritonéale durant huit jours. Ceux du deuxième groupe ont reçu une injection quotidienne de gentamicine par voie intra-péritonéale durant huit jours à la posologie de 100 mg/kg. Ceux du troisième groupe ont reçu le même traitement que le groupe deux ainsi qu'un extrait aqueux de canneberge par voie orale à la posologie de 100 mg/kg quotidiennement durant huit jours. Ceux du dernier groupe ont reçu le même traitement que le groupe deux ainsi qu'une administration orale unique de l'extrait de canneberge à la posologie de 100 mg/kg le huitième jour de l'expérience. L'extrait aqueux de canneberge en question a été obtenu à partir de cinquante grammes de fruits frais mélangés à deux cent millilitres d'eau distillée. Le mélange a été broyé puis filtré à l'aide d'un filtre Whatman n°1, le filtrat a été concentré et séché à l'aide d'un évaporateur rotatif à quarante degrés.

Tableau 16 : Présentation des différentes modalités de traitement (Ali, Saeed 2012).

Groupe (n=6)	Traitement
1	Eau distillée par voie orale et intra-péritonéale quotidiennement durant huit jours.
2	Injection quotidienne de gentamicine par voie intra-péritonéale à 100 mg/kg durant huit jours.
3	Injection quotidienne de gentamicine par voie intra-péritonéale à 100 mg/kg durant huit jours et extrait aqueux de canneberge quotidiennement par voie orale à 100 mg/kg durant huit jours.
4	Injection quotidienne de gentamicine par voie intra-péritonéale à 100 mg/kg durant huit jours et extrait aqueux de canneberge à 100 mg/kg par voie orale le huitième jour.

Douze heures après le dernier traitement, les concentrations sériques en urée, créatinine, acide urique, potassium, sodium et chlore ont été mesurées. Les rats ont par la suite été sacrifiés de sorte à prélever les reins et effectuer des analyses histopathologiques. La gentamicine induit un stress oxydant par la formation de ROS. Ces derniers sont formés suite aux lésions cellulaires provoquées par la gentamicine. S'ils ne sont pas éliminés alors ils entraînent des dommages cellulaires conduisant peu à peu à des problèmes de perfusion rénale, une glomérulopathie voire une insuffisance rénale aigüe. La néphrotoxicité ainsi induite par la gentamicine était manifeste au travers de l'augmentation de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique (augmentations respectives de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique de 369%, 369% et 83,9% pour le groupe 2 en comparaison avec le groupe 1), ainsi qu'au travers des lésions histopathologiques rénales observées (nécrose tubulaire sévère). En revanche, pour le groupe 3 ayant reçu le co-traitement gentamicine et extrait aqueux de canneberge quotidiennement, on observe une diminution des concentrations sériques en urée, créatinine et acide urique en comparaison avec le groupe 2 ayant uniquement reçu la gentamicine (diminutions respectives de 73,2%, 64,8% et 32%). Néanmoins, ces valeurs restent plus élevées que celles du groupe 1. Ces observations supposent une diminution des lésions rénales induites par la gentamicine en présence d'un co-traitement avec l'extrait aqueux de canneberge, et par conséquent une activité antioxydante de ce dernier. De plus, les analyses histopathologiques révèlent des lésions tubulaires bien moins sévères pour le groupe 3 en comparaison avec le groupe 2. Concernant le groupe 4 ayant reçu la gentamicine quotidiennement ainsi qu'une seule administration de l'extrait aqueux de canneberge, au bout de huit jours, on observe une diminution des concentrations sériques en urée, créatinine et acide urique en comparaison avec le groupe 2 (diminutions respectives de 40,4%, 44,5% et

34,3%). Néanmoins, les effets néphroprotecteurs sont bien moins marqués en comparaison avec le groupe 3. De plus, les analyses histopathologiques révèlent une nécrose tubulaire. Ainsi, l'extrait aqueux de canneberge administré le huitième jour du traitement n'a pas permis de protéger les cellules tubulaires du stress oxydant. Par conséquent, cette étude souligne un effet antioxydant et néphroprotecteur d'un extrait aqueux de canneberge administré par voie orale à une posologie de 100 mg/kg durant huit jours chez des rats (Ali, Saeed 2012).

II.2.3 Reine des prés *Filipendula ulmaria*

II.2.3.1 Aspects botaniques

La reine des prés appartient à la famille des Rosaceae, il s'agit d'une plante herbacée à tige rougeâtre composée de nombreuses fleurs blanches en grappes. On la retrouve dans les prairies et clairières humides ainsi qu'en bord de ruisseau. Elle est très commune en montagne. Connue depuis longtemps pour ses vertus médicinales la Reine des prés est notamment à l'origine de l'aspirine (May, 2014 ; Labre, 2017).

II.2.3.2 Composition et parties utilisées

Les composés principalement retrouvés dans la reine des prés sont (May 2014 ; Labre 2017) :

- Des flavonoïdes : spiréaoïde, rutoside, quercétine, kaempférol, astragaline, hyperoside ;
- Des acides phénoliques, : le salicoside précurseur de l'acide salicylique et avec une action similaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Des tanins.

II.2.3.3 Propriétés uro-néphrologiques

La reine des prés présente des propriétés à la fois diurétique, anti-oxydante, anti-inflammatoire et anti-bactérienne (May 2014 ; Labre 2017 ; Trouillas et al. 2003).

Anti-oxydante au niveau des reins :

En 2017, Katanić *et al.* ont mis en évidence une activité anti-oxydante de deux extraits de reine des prés (un extrait issu des parties aériennes de la plante et l'autre issu des racines) sur des rats ayant reçu durant dix jours de la ciplastine, molécule utilisée en chimiothérapie. En effet, lors de son excrétion rénale, la cisplatine, s'accumule dans les reins en concentration élevée. Cette accumulation peut provoquer une apoptose, ou encore une nécrose des cellules

rénales, selon le temps d'exposition et la concentration. Il s'agit d'une toxicité oxydative de la cisplatine qui est bien connue. Les extraits de reine des prés ont été administrés par voie orale à la posologie de 100, 200 et 400 mg/kg en fonction des groupes de rats. Les extraits ont été obtenus à partir de parties aériennes ou de racines réduites en poudre puis mélangés durant vingt-quatre heures à du méthanol à température ambiante (quatre-vingt-quatorze grammes de parties aériennes séchées et cent treize grammes de racines séchées mélangées à trois cents millilitres de méthanol). Les mélanges ont par la suite été filtrés et le solvant totalement évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif afin d'obtenir l'extrait final sec. Au total, dix groupes de cinq rats ont été formés. Les rats du premier groupe ont reçu quotidiennement une solution saline par voie orale durant dix jours (eau de boisson) ainsi qu'une injection intra-péritonéale de 0,5 ml de solution saline le cinquième jour. Ceux du deuxième groupe ont reçu la même solution saline par voie orale durant dix jours ainsi qu'une injection intra-péritonéale de cisplatine à la posologie de 7,5 mg/kg le cinquième jour. Les rats du troisième, du quatrième et du cinquième groupe ont reçu l'extrait de parties aériennes de reine des prés aux posologies respectives de 100, 200 et 400 mg/kg par voie orale durant dix jours ainsi qu'une injection intra-péritonéale de cisplatine à la posologie de 7,5 mg/kg le cinquième jour. Les groupes six, sept et huit ont reçu le même traitement que les groupes précédents, néanmoins l'extrait de reine des prés administré était issu des racines de la plante. Enfin, les rats des groupes neuf et dix ont respectivement reçu l'extrait de reine des prés issu des parties aériennes et celui issu des racines, à la posologie de 400 mg/kg. Les modalités de traitement pour chacun des groupes sont résumées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Présentation des différentes modalités de traitement (d'après Katanić et al. 2017).

Groupe	Traitement
1	Eau saline (eau de boisson) durant dix jours.
2	Eau saline (eau de boisson) durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
3	100 mg/kg d'un extrait de parties aériennes de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
4	200 mg/kg d'un extrait de parties aériennes de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
5	400 mg/kg d'un extrait de parties aériennes de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
6	100 mg/kg d'un extrait de racines de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
7	200 mg/kg d'un extrait de racines de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
8	400 mg/kg d'un extrait de racines de reine des prés par voie orale durant dix jours et une injection intra-péritonéale de 7,5 mg/kg de ciplastine le cinquième jour.
9	400 mg/kg d'un extrait de parties aériennes de reine des prés par voie orale durant dix jours.
10	400 mg/kg d'un extrait de racines de reine des prés par voie orale durant dix jours.

Vingt-quatre heures après le dernier traitement, les fonctions rénales ont été évaluées via la mesure des concentrations sériques en urée, créatinine et acide urique. Les valeurs de ces trois paramètres ont été significativement augmentées pour le groupe 2 ayant uniquement reçu l'injection de ciplastine (augmentations respectives de 46,8%, 16% et 78,3% en comparaison avec le groupe contrôle). Néanmoins, pour les groupes ayant reçu les extraits de parties aériennes de reine des prés et en comparaison avec le groupe 2, les concentrations en urée et créatinine étaient diminuées et ce d'autant plus que la concentration en extrait été élevée (diminutions des concentrations en urée de 16,3% à 23,6%, diminutions des concentrations en créatinine de 0,5% à 12,8%). Toutefois, concernant les groupes ayant reçu les extraits de racine, aucune diminution significative de l'urée et de la créatinine n'a été observée. Les rats ont par la suite été sacrifiés de sorte à prélever les reins et effectuer des analyses histopathologiques ainsi que pour mesurer l'activité du glutathion, de l'enzyme SOD et de la catalase (marqueurs du stress oxydants) dans les reins. En l'occurrence, pour le groupe 2 ayant uniquement reçu l'injection de ciplastine, les activités de la catalase et de l'enzyme SOD ont significativement été diminuées en comparaison avec le groupe témoin (diminutions

respectives de 55,6% et 96,6%). Cependant, l'administration des extraits de racines et de parties aériennes de reine des prés ont permis une augmentation dose dépendante de l'activité de ces enzymes en comparaison avec le groupe 2 (augmentations de 56,25% à 112,5% de l'activité catalase pour les parties aériennes, de 25% à 75% pour les racines, augmentations de l'activité de l'enzyme SOD de 50% à 163,3% pour les parties aériennes et 50% à 100% pour les racines). Les concentrations en glutathion ont significativement diminué pour le groupe 2, ayant uniquement reçu la ciplastine en comparaison avec le groupe témoin (diminution de 34,8%). Toutefois, ces concentrations étaient significativement augmentées pour les groupes ayant reçu les extraits de racine et de parties aériennes en comparaison avec le groupe 2 (augmentations de 16,7% à 40% pour les extraits de parties aériennes et de 26,7% à 33,3% pour les extraits de racines). Enfin, les analyses histopathologiques ont montré une congestion importante, une nécrose et une desquamation des cellules tubulaires épithéliales, une dégénérescence, une fibrose, des lésions hémorragiques ainsi qu'une atrophie glomérulaire pour les reins issus du groupe 2. En comparaison, les reins du groupe témoin ne présentaient pas de lésions histologiques. Concernant les reins issus des groupes ayant reçu les extraits de racines et de parties aériennes de reine des prés, une diminution significative des lésions tubulaires et glomérulaires a été observée. Toutefois, la dégénérescence cellulaire, la desquamation et la nécrose des cellules tubulaires épithéliales demeuraient. Les résultats de cette étude témoignent donc d'un effet néphroprotecteur d'un extrait méthanolique de racines et de parties aériennes de reine des prés par voie orale durant dix jours. En l'occurrence, le traitement a ici permis de diminuer la néphrotoxicité rénale induite par la ciplastine. Plus largement, il permet de lutter contre le stress oxydatif rénal (Katanić et al. 2017). Par ailleurs, le stress oxydatif induit par la cisplatine provoque une activation de médiateurs pro-inflammatoires. Or, il a été montré que la reine des prés possède des propriétés anti-inflammatoires *in vitro* et *in-vivo*, contrecarrant ainsi en partie les effets délétères de la cisplatine.

Action anti-inflammatoire :

Les propriétés anti-inflammatoires ont été évoquées dans le paragraphe précédent. En outre, la reine des prés contient des dérivés salicylés : salicosides transformés au niveau de l'intestin grêle en saligénine par la flore puis absorbés sous forme d'acide salicylique. Son activité est plutôt Cox1 que Cox2 (May 2014).

Par ailleurs, en 2016 Katanić *et al.* ont étudié les propriétés anti-inflammatoires de deux extraits méthanoliques de racines et de parties aériennes de reine des prés *in vitro* et *in*

vivo chez des rats. Les extraits ont été obtenus par la même méthode que celle décrite pages soixante-quatre et soixante-cinq. L'activité anti-inflammatoire de la reine des prés a été évaluée *in vitro* à l'aide de tests enzymatiques ainsi qu'un test afin de déterminer l'expression génétique du gène *cox-2*. Les résultats *in vitro* ont alors montré que les deux extraits testés présentaient une activité inhibitrice vis-à-vis des enzymes COX 1 et COX 2 à une concentration de 50 µg/ml. Toutefois, l'extrait issu des parties aériennes de la plante était plus puissant que celui issu uniquement des racines (inhibitions respectives de 62,84% et 32,11%). De plus, l'extrait issu des parties aériennes inhibaient davantage l'activité de l'enzyme COX 2 en comparaison avec l'autre extrait (inhibitions respectives de 46,43% et 20,20%). Enfin, les deux extraits n'ont montré aucun effet significatif sur l'expression du gène *cox-2*. Par la suite, les propriétés anti-inflammatoires des extraits de reine des prés ont été testées *in vivo* aux posologies de 100 mg/kg et 200 mg/kg. Un test sur plaque chauffante a été réalisé sur trente-six rats. Deux doses d'extrait méthanolique de *Filipendula ulmaria* (100 mg/kg et 200 mg/kg d'extrait issus des parties aériennes et issus des racines) et d'indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien à 10 mg/kg) ont été administrés par voie orale durant trois jours. Les animaux ont été placés au dessus de la plaque chauffante jusqu'à qu'ils manifestent un signe de d'inconfort (léchage des pattes, petits sauts) suite à quoi ils étaient immédiatement retirés. La durée d'exposition a été mesurée pour chacun des rats (temps de latence). Un pourcentage d'inhibition a alors été calculé de la façon suivante : $\%inhibition\ groupe\ A = \frac{a-b}{b} * 100$ où *a* correspond au temps de latence du groupe A et *b* au temps de latence du groupe contrôle (c'est-à-dire le groupe n'ayant reçu aucun traitement sur les trois jours précédant l'expérience). Les résultats ont alors montré un temps de latence supérieur pour les rats ayant reçu les extraits de reine des prés en comparaison avec le groupe témoin n'ayant rien reçu. En particulier, l'effet analgésique de l'extrait issu des parties aériennes à 100 mg/kg était quasi identique à celui de l'indométacine (pourcentages d'inhibition respectifs de 25,71% et 27,62%). Le même extrait à la posologie de 200 mg/kg a présenté un temps de latence inférieur (pourcentage d'inhibition de 11,43%). Les extraits issus des racines ont quant à eux présenté des temps de latence encore plus faibles bien que significativement supérieurs à ceux du groupe contrôle (pourcentages d'inhibitions de 2,86% à 100 mg/kg et 4,76% à 200 mg/kg). Par la suite, une inflammation locale a été provoquée sur les rats via une injection plantaire d'un millilitre d'alpha-carraghénane à 1 %. Six groupes de huit rats ont été constitués et ont reçu chacun un traitement différent durant trois jours consécutifs précédant l'injection d'alpha-carraghénane. Le premier groupe étant le témoin, aucun traitement n'a été administré.

Le deuxième groupe a reçu 10 ml/kg par voie orale d'eau distillée, le deuxième groupe 10 mg/kg d'indométacine par voie orale, le troisième et le quatrième 100 mg/kg et 200 mg/kg de l'extrait issu des parties aériennes de reine des prés par voie orale, le cinquième et le sixième 100 mg/kg et 200 mg/kg de l'extrait issu des racines par voie orale. Pour chacun des rats, le volume de la patte a été mesurée toutes les deux heures jusqu'à six heures après l'injection d'alpha-carraghénane puis vingt-quatre heures après. Pour chaque groupe, un pourcentage d'augmentation de l'œdème de la patte a été calculé de la façon suivante : $\% \text{ d'augmentation de l'œdème} = \frac{a-b}{b} * 100$, où *a* correspond au volume de la patte à différents moments après l'injection (deux heures, quatre heures, six heures et vingt-quatre heures) et *b* correspond au volume de la patte avant l'injection de carraghénane. Les résultats ont alors montré une diminution significative de l'œdème de la patte pour les groupes ayant reçu les extraits issus des parties aériennes à 100 mg/kg et 200 mg/kg ainsi que l'extrait issu des racines à 200 mg/kg (œdème respectivement réduit de 28,6%, 61,9% et 25,7% au bout de six heures et 95,7%, 28,6% et 92,9% au bout de vingt-quatre heures, en comparaison avec le groupe témoin). Pour ces groupes, au bout de vingt-quatre heures, la réduction de l'œdème était comparable à celle obtenue avec l'indométacine. Six heures après l'injection, la concentration la plus faible de l'extrait issu des parties aériennes (100 mg/kg) a permis une réduction plus efficace de l'œdème que la concentration supérieure (200 mg/kg). Plusieurs animaux ont été sacrifiés de sorte à prélever la zone oedématiée et à réaliser des analyses histologiques ainsi qu'immunohistologiques. Pour tous les groupes ayant reçu les extraits de reine des prés (aux deux posologies), une réduction significative de l'inflammation a été observée en comparaison avec le groupe ayant reçu l'injection de carraghénane seule. Toutefois, si le score d'inflammation était réduit de 50% pour le groupe ayant reçu l'indométacine, pour les extraits issus des parties aériennes et des racines, le score variait respectivement entre 15-25% et 20-40%. Les analyses immunohistologiques ont quant à elles montré que l'expression du gène *cox-2* n'est pas directement reliée à la réduction de l'œdème. Aussi, cela suppose que d'autres mécanismes que l'inhibition des COX 2 sont à l'origine des effets anti-inflammatoires observés (Katanić et al. 2016). L'intervention de certains polyphénols et notamment la quercétine dans l'effet anti-inflammatoire de la reine des prés a été évoquée par Drummond *et al.* en 2013. En l'occurrence, un mélange de reine des prés, de camomille et d'écorce de saule (sous forme d'une seule et même infusion) administré par voie orale chez des humains, a montré une diminution de certains médiateurs de l'inflammation (TNF α et IL-6) (Drummond et al. 2013).

Action diurétique :

En 2008 Bernatonienne *et al.* ont démontré un effet diurétique d'un extrait de fleurs de reine des prés administré à des rats par voie orale (méthode d'obtention de l'extrait non précisée). Trois groupes de six rats ont été formés, recevant par gavage : l'extrait de reine des prés à 4,8 ml/kg pour le premier groupe, de l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) à 50 ml/kg pour le deuxième et une solution de chlorure de sodium isotonique pour le troisième. Durant les quatre heures suivant l'administration des traitements, la production urinaire ainsi que les concentrations urinaires en potassium et sodium ont été mesurées. Les résultats ont montré une production urinaire augmentée de 30% au bout de deux heures, et 60% au bout de quatre heures pour le groupe ayant reçu l'extrait de reine des prés en comparaison avec le groupe témoin. L'activité diurétique de l'extrait était quasi identique à celle de l'hydrochlorothiazide (production urinaire augmentée de 47% et 67% en comparaison avec le groupe témoin). De plus un effet natriurétique et kaliurétique a été mis en évidence. En effet, le groupe ayant reçu l'extrait de reine des prés a présenté des excrétions urinaires en sodium et potassium respectivement augmentées de 25,3% et 10,2% au bout de quatre heures, en comparaison avec le groupe témoins. Toutefois les excrétions urinaires en sodium et potassium étaient inférieures à celles obtenues avec l'hydrochlorothiazides (excrétions respectivement de 30,6% et 22,4% en comparaison avec le groupe témoin) (May 2014 ; Labre 2017 ; Martirosyan 2008).

II.2.4 Solidage *Solidago virga aurea*

II.2.4.1 Aspects botaniques

Solidago virga aurea, de la famille des Astéraceae, est une grande plante vivace à fleurs jaunes, très commune dans toute l'Europe. On la retrouve notamment dans les forêts, les prés ainsi que les bords de chemin (Labre 2017).

II.2.4.2 Composition et parties utilisées

Le solidage est essentiellement constitué de flavonoïdes (1.5%) et de tanins (Labre 2017 ; Choi *et al.* 2004). Parmi les flavonoïdes on retrouve : des dérivés du kaempférol, de l'acide cafféyl quinique, de la quercétine, de l'astragaline et de la catéchine (Fougere, Wyn 2006). Seules les sommités fleuries sont utilisées en phytothérapie (Labre 2017).

II.2.4.3 Propriétés uro-néphrologiques

Le solidage est traditionnellement utilisé en tant que diurétique, dans la prévention des inflammations du bas appareil urinaire, dans le cadre de calculs vésicaux et des infections bactériennes à *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (Labre 2017 ; Borchert et al. 2004 ; Yarnell 2002 ; Melzig 2004). Toutefois, il existe très peu de données fiables concernant cette plante.

II.3 Bilan des propriétés thérapeutiques des plantes étudiées

Propriétés Nom commun, Nom botanique	Partie utilisée	Diurétique	Anti-lithiasique	Hypo-urémiant	Anti-inflammatoire	Antibactérienne	Néphroprotectrice	Anti-hypertensive
Orthosiphon <i>Orthosiphon stamineus</i>	Feuilles	++	++	+	+	++	+	++
Tribulus <i>Tribulus terrestris</i>	Fruits feuilles	+	++					
Pissenlit <i>Taraxacum officinale</i>	Racines feuilles	++	++				+	
Lespedeza <i>Lespedeza capitata</i>	Plante entière	+						+
Busserole <i>Arctophylos uva ursi</i>	Feuilles	+	++					++
Canneberge <i>Vaccinium macrocarpon</i>	Fruit		++			++	++	
Reine des prés <i>Filipendula ulmaria</i>	Plante entière fleurie	+			++		++	
Solidage <i>Solidago virga aurea</i>	Sommités fleuries	+			+	+		
Ortie dioïque <i>Urtica dioica</i>	Parties aériennes Racines	+	++		++			+

Tableau 18 : Principales activités et propriétés thérapeutiques des plantes étudiées (++ : activité marquée ; + : activité modérée)

III. Applications pratiques en médecine vétérinaire

III.1 Affections rénales

III.1.1 Orthosiphon *orthosiphon stamineus*

III.1.1.1 Formes galéniques disponibles

L'orthosiphon est disponible suivant les formes galéniques suivantes (May 2014 ; Labre 2017) :

- Infusion ;
- Teinture-mère ;
- Nébulisât ;
- Poudre micronisée ;
- EPS.

III.1.1.2 Posologies indiquées par espèce animale

L'orthosiphon peut à la fois être utilisé pour les animaux de compagnie ainsi que les ruminants, le cheval et le lapin. Les posologies indiquées sont les suivantes :

- Animaux de compagnie (May 2014) :
 - EPS : Administrer trois millilitres pour dix kilos du mélange, de préférence le matin du fait de l'action diurétique ;
 - Infusion : Utiliser dix grammes de plante pour un demi-litre d'eau, laisser infuser quinze minutes puis distribuer le mélange au cours de la journée.
- Ruminants et chevaux (Labre 2017) :
 - EPS : Administrer une cuillère à soupe matin et soir ;
 - Teinture mère : Administrer une à deux cuillères à soupe matin et soir ;
 - Infusion : Utiliser cinquante grammes dans un litre d'eau, laisser infuser quinze minutes puis distribuer le mélange en deux fois (matin et soir).

III.1.1.3 Contre-indications et toxicité

En 2009, Abdullah *et al.* n'ont pas mis en évidence de toxicité aiguë de l'orthosiphon sur des rats (n=10), par voie orale pour une posologie de 5000 mg/kg. Par conséquent, la DL50 est estimée supérieure à 5000 mg/kg (Abdullah, Ismail 2009). Par la suite en 2015 Pariyani *et al.* se sont intéressés à la toxicité de l'orthosiphon chez des rats (n=12), par voie

orale à une posologie de 5000 mg/kg/j et sur une période de quatorze jours. En l'occurrence, aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence (Pariyani et al. 2015).

Des études de toxicité de l'orthosiphon sur le développement des rats du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation, ont été menées par Muhammad *et al.* en 2013. En l'occurrence, des extraits aqueux d'orthosiphon aux posologies de 250, 500, 1000 et 2000 mg/kg/j ont été administrés par voie orale à des rates du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation (n=21). Aucun signe de toxicité maternelle, aucune mort fœtale et embryonnaire, aucun retard de croissance pré-natal, aucune anomalie d'ossification n'a été mis en évidence. Toutefois, une augmentation de la distance anogénitale a été mise en évidence, ce qui peut traduire la présence de substances androgènes dans l'extrait (Muhammad et al. 2013).

Enfin, aucune génotoxicité d'un extrait d'orthosiphon administré par voie orale, n'a été mise en évidence chez des souris (n=6) pour des posologies de 500, 2000 et 4000 mg/kg sur trois jours consécutifs (Muhammad et al. 2011).

III.1.1.4 Associations possibles

Suivant la pathologie concernée, l'orthosiphon pourra être associé à plusieurs plantes présentées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Indications thérapeutiques et associations des différentes plantes à propriétés majoritairement rénales (d'après May 2014)

Indication thérapeutique	Associations de plantes
Insuffisance rénale avec urémie	orthosiphon/desmodium/ginkgo
Insuffisance rénale chronique	orthosiphon/ pissenlit/ chardon Marie/ desmodium
Cystite à pH acide (avec cristaux d'oxalate)	orthosiphon/ piloselle/ canneberge/ tribulus/ mélisse/ réglisse si spasmes
Cystite à pH basique (struvites)	orthosiphon/ busserole/ canneberge/ pissenlit
Lithiase rénale du lapin	orthosiphon/ piloselle/ busserole/ pissenlit. 1ml/jour/ animal de ce mélange, traitement de 5 j par semaine.

III.1.2 Tribulus *Tribulus terrestris*

III.1.2.1 Formes galéniques disponibles

En phytothérapie, le tribulus se retrouve sous la forme (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006) :

- d'EPS ;
- de décoctions ;
- d'infusions ;
- de teintures.

III.1.2.2 Posologies indiquées par espèce animale

Historiquement, le tribulus était utilisé chez les ruminants dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques. Néanmoins, il peut également s'administrer aux porcins, ovins ainsi qu'aux animaux de compagnie.

Les posologies indiquées par espèce sont les suivantes :

- Animaux de compagnie (May 2014) :
 - EPS : un à trois millilitres pour dix kilogrammes ;
 - Infusion et décoction : cinq à dix grammes pour une tasse d'eau, administrer un quart à une demie tasse pour dix kilogrammes TID ;
 - Teinture : 1,5-2,5 ml/10 kg par jour TID
- Animaux de rente (Fougere, Wyn 2006 ; 2006) :
 - Extraits standardisés de feuilles : pour les ovins deux cent cinquantes milligrammes par jour et par animal, porcins : 70 mg/kg par jour.

III.1.2.3 Contre-indications et toxicité

En 2015, une activité oestrogénique et génotoxique ont été mises en évidence *in vitro* sur des cellules rénales de rat (Abudayyak et al. 2015). L'activité oestrogénique a également été démontrée *in vivo* chez des souris femelles (n=10) ayant reçu par voie orale un extrait aqueux à des posologies de 200 mg/kg et 400 mg/kg durant quatre semaines. En particulier, des modifications des concentrations plasmatiques de LH, FSH et oestradiol ont été observées. Par conséquent, l'utilisation de tribulus est déconseillée chez la femelle gestante, chez de jeunes animaux en croissance et lors de cancers hormonaux-dépendants (May 2014 ;

Adaay, Mosa 2012). En 2010, une hépatotoxicité chez des moutons nourris avec tribulus (80% de la ration) a été mise en évidence. En l'occurrence, les animaux ont présenté une photosensibilisation, de l'ictère, une perte de poids et des analyses histologiques ont montré une nécrose tubulaire rénale ainsi qu'une dégénérescence hépatocellulaire (Aslani et al. 2003). Des résultats similaires ont été obtenus chez des chèvres nourries durant huit semaines avec du tribulus. Une augmentation de l'urée, de la bilirubine, de la créatinine et des ASAT sériques ont été observées. Les autopsies réalisées par la suite ont mis en évidence une dégénérescence et une nécrose hépatocellulaire ainsi qu'une nécrose tubulaire rénale (Aslani et al. 2004).

Par ailleurs, des cas d'interactions médicamenteuses notamment avec des traitements anticoagulants ont été rapportés, en particulier en médecine humaine. En effet, il semble que l'utilisation concomitante de tribulus ainsi qu'un traitement avec du clopidogrel ou bien de l'aspirine entraîne une augmentation des hémorragies (Vatankulu et al. 2012).

III.1.2.4 Associations possibles

Le tribulus pourra notamment être associé au piloselle, la canneberge et l'orthosiphon lors de cystite à oxalates avec présence d'un biofilm bactérien et un pH acide (May 2014). Dans ce cas, la piloselle permettra de réguler le pH, la canneberge de lutter contre les calculs, l'orthosiphon de limiter l'adhésion bactérienne et la formation de biofilm.

III.1.3 Pissenlit *Taraxacum officinale*

III.1.3.1 Formes galéniques disponibles

En phytothérapie, le pissenlit se présente sous la forme (May 2014 ; Labre 2017) :

- D'extrait sec de plante entière, racines ou feuilles ;
- De poudre de plante ;
- D'Infusion ;
- D'EPS.

III.1.3.2 Posologies indiquées par espèce animale

Historiquement, le pissenlit a beaucoup été utilisé chez le cheval pour des affections autres qu'urinaires. De même, il est utilisé chez les ruminants et porcins, hors affections urinaires. Actuellement, il peut être administré aux animaux de compagnies dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques aux posologies suivantes (6)(78):

- Extrait sec de plante entière, racines ou feuilles : gélule de quatre cents milligrammes ; 50-400 mg/kg trois fois par jour ;
- Poudre de plante : trois grammes dans une tasse d'eau chaude en infusion ;
- Infusion : dix grammes pour un demi-litre d'eau pendant quinze minutes à répartir dans une journée pour un chien de vingt kilogrammes ;
- EPS : 0,3 ml/kg.

III.1.3.3 Contre-indications et toxicité

Aucune contre-indication n'est actuellement connue ou démontrée en médecine vétérinaire. Le pissenlit contenant des coumarines, une augmentation du risque hémorragique lors d'un cotraitement avec un anticoagulant est évoquée. Toutefois, cette interaction n'a jamais été démontrée.

III.1.3.4 Associations possibles

Le pissenlit est traditionnellement associé à des plantes hépatiques telles que l'artichaut. Néanmoins dans le cadre d'affections uro-néphrologiques, le pissenlit est fréquemment associé à l'orthosiphon et à la piloselle qui additionnent leur propriété antibactérienne et anti-lithiasiques.

III.1.4 Lespedeza *Lespedeza capitata*

III.1.4.1 Formes galéniques disponibles

En médecine vétérinaire, lespedeza est essentiellement utilisé sous forme de teinture mère et teinture chez les ruminants, les chevaux, les porcs et les petits animaux (Hennebelle et al. 2004).

III.1.4.2 Posologies indiquées par espèce animale

Les posologies indiquées sont les suivantes (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Bovins adultes, chevaux adultes :
 - o Teinture mère : quinze à trente millilitres matin et soir ;
- Ovins, caprins, veaux et poulains :
 - o Teinture mère : trois à cinq millilitres matin et soir ;
- Porcins :
 - o Teinture mère : 0,08 ml/kg.

III.1.4.3 Contre-indications et toxicité

Aucune contre-indication ou effet toxique n'est connu aux doses recommandées (Labre 2017).

III.1.4.4 Associations possibles

Le lespedeza pourra être associé au solidage qui complète son action par ses propriétés diurétiques, antibactériennes, anti-inflammatoires et anti-lithiasiques (Labre 2017).

III.1.5 Ortie dioïque *Urtica dioica*

III.1.5.1 Formes galéniques disponibles

L'ortie est utilisable sous différentes présentations notamment chez les animaux de compagnie. On la retrouve sous forme d'EPS, de teinture, d'infusion, de décoctions et de nébulisât (Hennebelle et al. 2004 ; Wichtl, Anton 2003).

III.1.5.2 Posologies indiquées par espèce animale

L'ortie est utilisée chez les chevaux et les ruminants, néanmoins les buts thérapeutiques sont rarement uro-néphrologiques contrairement aux animaux de compagnie. Les posologies indiquées chez ces derniers sont les suivantes (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Infusion : vingt à quarante grammes de plante par litre d'eau, administrer 10 ml/kg après filtration de la préparation TID ;
- Nébulisât : 10 mg/kg TID ;

- Teinture : 0,1-0,3 ml/kg TID ;
- Décoction : Laver cinquante grammes de racines et les faire bouillir cinq minutes dans de l'eau puis ajouter un demi-verre de vinaigre de cidre vers la fin de la préparation, laisser infuser dix minutes puis filtrer avant d'administrer 10 ml/kg TID ;
- EPS : Administrer 0,2 ml/kg SID.

III.1.5.3 Contre-indications et toxicité

Aucune contre-indication connue à l'utilisation de l'ortie (May 2014).

III.1.5.4 Associations possibles

L'ortie dioïque est une plante très utilisée pour ses vertus hormonales non développées ici. Aussi, elle est souvent associée à des plantes inhibitrices de la testostérone telles que le houblon, le gattilier et le marron d'Inde. Dans le cadre uro-néphrologique, il existe peu de données sur les différentes associations possibles ainsi que leur intérêt. Toutefois, de part ses propriétés diurétiques et anti-lithiasiques, l'ortie pourra être associée à la reine des prés pour ses propriétés anti-inflammatoires dans le cadre de cystites avec ou sans calculs (Labre 2017).

III.1.6 Exemples de schémas thérapeutiques

Insuffisance rénale aiguë ou crise urémique

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond à une chute brutale de la fonction émonctoaire des reins et du débit de filtration glomérulaire. Les reins ne filtrent alors plus correctement le sang. L'IRA se caractérise notamment par :

- Une augmentation de la créatininémie (supérieures aux valeurs usuelles de l'animal ou aux intervalles de référence) ;
- Une absence de chronicité des signes cliniques et de l'hypercréatinémie (moins de trois mois) ;
- Elle est en principe réversible si prise en charge à temps et de façon adaptée.

On peut distinguer trois types d'IRA : l'IRA pré-rénale (atteinte principalement circulatoire), l'IRA rénale (lésion du parenchyme rénale), l'IRA post-rénale (obstruction des

voies urinaires). Néanmoins, les IRA sont le plus souvent mixtes (rénale/ post-rénale ou pré-rénale/rénale).

Lors d'une IRA la filtration du sang par les reins est incomplète. Par conséquent, il y a une accumulation de déchets azotés provenant du métabolisme, des déséquilibres hydroélectriques et acido-basiques. La crise urémique qui correspond à une augmentation aiguë et importante de l'urée dans le sang, peut donc être une conséquence de l'IRA. L'objectif du traitement de l'IRA sera donc d'assurer la perfusion et la fonction rénale ainsi que l'élimination des déchets métaboliques et la correction des troubles électrolytiques et acido-basiques. Bien évidemment, si la cause de l'IRA est connue, elle devra également être corrigée.

En phytothérapie vétérinaire, les deux plantes majeures de la fonction rénale sont l'orthosiphon et le desmodium. Elles seront plus ou moins associées à d'autres plantes complétant ou renforçant leurs propriétés. En particulier, lors de crises urémiques ou d'insuffisance rénale chronique, le trio orthosiphon/desmodium/ginkgo pourra être utilisé. En effet, rappelons que l'orthosiphon est un diurétique de puissance équivalente à celle du Furosémide mais qui respecte le métabolisme potassique. Il permet d'augmenter l'excrétion du sodium et du chlore tout en limitant les pertes potassiques. L'orthosiphon est également très efficace quant à l'élimination de l'urée et la créatinine dont les valeurs sanguines sont rapidement abaissées en quelques semaines. Le desmodium apporte quant à lui une protection au parenchyme rénal non négligeable, et agira en synergie avec l'orthosiphon. L'intérêt de l'ajout de ginkgo réside dans ses capacités à favoriser l'élimination des reins notamment via une stimulation de la microcirculation au niveau des néphrons (May 2014).

Dans le cadre d'une IRA et d'une crise d'urémie, les posologies recommandées pour le mélange orthosiphon/desmodium/ginkgo sont les suivantes (May 2014 ; Guilbot et al. 2013 ; Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Animaux de compagnie :
 - o EPS : 0,3 ml/kg matin et soir pour une durée de quinze jours.
- Ruminants et chevaux :
 - o EPS : Administrer une cuillère à soupe du mélange matin et soir ;
 - o Teinture mère : administrer une à deux cuillères à soupe du mélange matin et soir ;
 - o Infusion : utiliser cinquante grammes d'un mélange des trois plantes, laisser infuser quinze minutes dans un litre d'eau puis distribuer le mélange en deux fois (matin et soir).

Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) se définit comme une altération structurelle et/ou fonctionnelle de l'un ou des deux reins, depuis plus de trois mois. A l'origine d'une MRC, on peut trouver toute condition ou maladie entraînant des altérations progressives et irréversibles aux reins. Il est en pratique assez difficile de déterminer la cause d'une MRC. Néanmoins, on peut distinguer des maladies acquises ou bien congénitales, à l'origine des MRC (Reynolds, Lefebvre 2013). Il s'agit d'une maladie qui s'auto-entretient et qui peut progresser seule. Une lésion rénale persistante entraîne en principe une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Néanmoins, via l'action du Système Rénine Angiotensine Aldostérone notamment, un système de compensation se met en place pour maintenir le Débit de Filtration Glomérulaire (Les néphrons fonctionnels travaillent plus). A court terme, cette compensation est efficace et suffisante, cependant elle induit également une hyperfiltration ainsi qu'une hypertension glomérulaire au niveau des néphrons fonctionnels. Par ailleurs, ce mécanisme de compensation fait également intervenir des facteurs de croissance qui peuvent induire de la fibrose et de la sclérose des tissus rénaux. Aussi, peu à peu les néphrons deviennent non fonctionnels et sont compensés à leur tour et ainsi de suite. Ces lésions de fibrose affectent aussi les tubules ce qui, au vu de leurs fonctions de réabsorption et sécrétions, induit des troubles électrolytiques et acido-basiques. Les lésions glomérulaires se traduisent notamment par une protéinurie anormalement élevée. Lorsque le nombre de néphrons fonctionnels devient très bas, alors les déchets métaboliques de l'organisme s'accumulent. Une fois la MRC entamée, on assiste à une extension des lésions glomérulaires et tubulaires. Ces dysfonctions glomérulo-tubulaires affectent le rôle détoxifiant des reins, et par conséquent de nombreux déchets s'accumulent et sont responsables de nombreux troubles neuro-musculaires, gastro-intestinaux, hématologiques, et pneumologiques.

L'objectif thérapeutique lors d'une MRC sera de stabiliser la fonction rénale, maintenir l'hydratation de l'animal et gérer les complications (déséquilibres électrolytiques et acido-basiques, protéinurie, hypertension etc.). En particulier, la phytothérapie pourra être indiquée pour la diminution de l'azotémie et l'élimination des déchets métaboliques, la protection du parenchyme rénal. Quatre plantes pourront être utilisées et agir en synergie à savoir : l'orthosiphon, le desmodium, Le chardon-Marie et le pissenlit. Les posologies recommandées sont les suivantes (May 2014 ; Guilbot et al. 2013 ; Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Animaux de compagnie :
 - EPS : 0,3 ml/kg tous les jours durant trois mois.
- Ruminants et chevaux :
 - EPS : Administrer une cuillère à soupe du mélange matin et soir ;
 - Infusions : Utiliser cinquante grammes d'un mélange des trois plantes, laisser infuser quinze minutes dans un litre d'eau puis distribuer le mélange en deux fois (matin et soir).

III.2 Affections vésico-urétrales

III.2.1 Busserole *Arctostaphylos uva ursi*

III.2.1.1 Formes galéniques disponibles

En phytothérapie vétérinaire, la busserole pourra être utilisée sous forme (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006) :

- De tisanes de feuilles ;
- De nébulisât en gélules ;
- De macérat miellé glycéринé ;
- D'EPS ;
- De teinture mère.

III.2.1.2 Posologies indiquées par espèce animale

La busserole est utilisée chez les animaux de compagnie, les ruminants et les chevaux. Les posologies recommandées en fonction de la présentation et de l'espèce sont les suivantes (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Animaux de compagnie :
 - EPS : trois cuillères à café du mélange pour dix kilogrammes par jour pendant cinq jours consécutifs, puis arrêt du traitement deux jours et reprise. L'intégralité du traitement se fait sur quatre semaines. Un minimum de trois semaines est conseillé (May 2014) ;
 - Nébullisât : 50-400 mg/kg trois fois par jour ;
 - Infusion : cinq à trente grammes par tasse mélangés avec de l'eau. Administrer un quart à une demi-tasse pour dix kilogrammes trois fois par jour.

- Ruminants et chevaux :
 - Teinture (45% d'éthanol +- glycérine pour prévenir la précipitation des tanins) : quinze à trente millilitres matin et soir ;
 - EPS : quinze millilitres matin et soir ;
 - Infusion : vingt-cinq à trente grammes dans un litre d'eau chaude, laisser infuser quelques minutes puis administrer matin et soir.

III.2.1.3 Contre-indications et toxicité

L'usage de la busserole nécessite de respecter quelques précautions. D'une part, la plante potentialise la toxicité digestive des AINS, il est donc recommandé de ne pas l'associer avec ces molécules (Hennebelle et al. 2004). Il existe également des interactions avec les acidifiants urinaires qui empêchent alors la conversion de l'arbutine en hydroquinone. La busserole est alors moins efficace. Aussi, l'acidité de la ration pourrait intensifier ce phénomène, ainsi que l'administration de vitamine C ou de jus de canneberge conjointement au traitement avec la busserole (May 2014). L'Hydroquinone serait toxique à forte dose par voie orale. En effet, des DL50 de 320 mg/kg pour le rat, 400mg/kg pour la souris, 550 mg/kg pour le cochon d'Inde, 70 mg/kg chez le chat, 200 mg/kg pour le chien, ont été établies (Fougere, Wyn 2006). Il serait déconseillé d'administrer la busserole de façon prolongée du fait de sa toxicité chronique hépatique et rénale. A forte dose, elle provoquerait de la nausée, des vomissements, des insomnies, une albuminurie, une hématurie, une élévation fréquence cardiaque, des difficultés respiratoires, des convulsions, une hyperplasie de la thyroïde. Enfin, la busserole est déconseillée chez les femelles gestantes (action ocytotique) ainsi que les jeunes en croissance (May 2014 ; Labre 2017).

III.2.1.4 Associations possibles

La busserole est fréquemment associée à des plantes diurétiques telles que le pissenlit ou l'orthosiphon (99). La busserole fait partie des trois plantes majeures des cystites, les deux autres étant la canneberge et la piloselle. La busserole sera également associée à d'autres plantes dans le cadre d'affections de la prostate. Les différentes associations possibles en fonctions de la pathologie concernée sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 20 : Indications thérapeutiques et associations des différentes plantes à propriétés majoritairement vésico-urétrales (d'après May, 2014).

Pathologie concernée	Associations possibles
Cystite avec diarrhée	busserole/alchémille/noyer
Cystite à biofilm	busserole/canneberge/echinacée
Cystites récidivante résistante aux antibiotiques	busserole/canneberge/piloselle/réglisse
Cystite avec faible diurèse	busserole/pissenlit/orthosiphon
Cystite avec atrophie de la muqueuse et cystalgie importante	busserole/prêle/mélisse/piloselle
Cystite très inflammatoire avec présence de cristaux et/ou calculs	busserole/réglisse/piloselle/mélisse
Prostatite	busserole/ortie racine/echinacée/réglisse Des huiles essentielles pourront être ajoutées pour accentuer les propriétés antibactériennes et antifongiques.

Ces associations ont pour intérêt de compléter l'action de la busserole en fonction de la pathologie, mais elles permettent également une synergie d'action. Chaque plante apporte ou renforce une propriété comme cela est détaillé dans le tableau 21.

Tableau 21 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées à la busserole et de leur intérêt thérapeutique dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques (d'après May, 2014).

Plantes associées à la Busserole	Intérêt thérapeutique
Réglisse	Propriétés anti-inflammatoires importantes
Canneberge	Anti-lithiasique (oxalates), antibactérienne, antiadhésive (prévention des infections urinaires)
Mélisse	Action antispasmodique due aux citrals et sesquiterpènes des feuilles. Intérêt pour les pathologies spasmodiques urinaires (cystites, urétrites, lithiase, syndrome urinaire félin, pollakiurie)
Prêle	Anti-inflammatoire modéré, action diurétique
Echinacée	Plante anti-infectieuse incontournable utilisée lors d'infections urogénitales (cystites récidivantes, néphrites, urétrites)
Ortie racine	Décongestion du bassin lors de troubles de la miction, propriété anti-androgène intéressante lors de prostatite inflammatoire ou kystique
Piloselle	Plante efficace et fiable quant aux infections urinaires Active à pH urinaire acide
Noyer	Propriété anti-diarrhéique intéressante lors de cystite avec diarrhée Propriété liée aux tanins des feuilles
Alchémille	Plantes riches en tanins lui conférant une propriété anti-diarrhéique exploitée lors de cystites avec diarrhée

III.2.2 Canneberge *Vaccinum macrocarpon*

III.2.2.1 Formes galéniques disponibles

La canneberge est essentiellement utilisable en médecine vétérinaire sous forme d'EPS, de jus et de nébulisât en gélule. Le jus est acide et doit donc être mélangé à un aliment appétant (May 2014).

III.2.2.2 Posologies indiquées par espèce animale

La canneberge est essentiellement utilisée chez les animaux de compagnie et les chevaux. Les posologies recommandées sont les suivantes (May 2014 ; Labre 2017) :

- Animaux de compagnie :
 - Extrait sec : 20 mg/kg répartis dans la journée ;
 - Jus : 1 ml/kg par jour répartis dans la journée ;
 - EPS :
 - Chien : 2 ml/10kg, maximum de cinq millilitres pour un chien de plus de trente kilogrammes, huit millilitres maximum pour un très gros chien.
 - Chat : un millilitre par jour.
- Chevaux :
 - Extrait sec : 25 à 45mg réparti en 2 prises ;
 - EPS : 1 cuillère à soupe 2 fois par jour.

III.2.2.3 Contre-indications et toxicité

Il n'y a aucune contre-indication connue à l'utilisation de la canneberge en médecine vétérinaire (May 2014).

III.2.2.4 Associations possibles

La canneberge peut être associée à d'autres plantes aux propriétés uro-néphrologiques en vue d'un effet préventif contre certaines cystites. En particulier, lors de cystites récidivantes, un mélange de canneberge, échinacées, busserole ainsi que de bourgeons d'airelle, est préconisé. La cannelle renforce l'inhibition de l'adhésion d'*E. coli*. Cet effet est lié aux proanthocyanidines qu'elle contient (May 2014).

Dans le cadre de cystites sur un fond d'insuffisance rénale chronique avec des valeurs d'urée et de créatinine élevées, on privilégiera l'association canneberge, orthosiphon, desmodium et ginkgo (May, 2014).

L'intérêt de ces associations réside dans les propriétés complémentaires ou synergiques de ces plantes, présentées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées à la canneberge et de leur intérêt dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques (d'après May, 2014).

Plante associée à la Canneberge	Intérêt de l'association
Echinacée	Propriétés anti-infectieuses, antibactériennes orientées sur les infections uro-génitales Propriété immunostimulantes
Busserole	Plante majeure des infections urinaires du fait de son activité antiseptique (action de l'arbutoside sur les germes de cystite) Action diurétique et cicatrisante de la muqueuse urinaire
Bourgeons d'airelles	Propriété antiseptique
Cannelle	Propriété antibactérienne puissante notamment sur la vessie
Orthosiphon	Diurétique puissant indiqué dans les cystites avec cristaux Drainage toxinique, action hypo-urémiant d'intérêt lors d'IRC avec azotémie élevée
Desmodium	Protection parenchyme rénale lors d'IRC
Ginkgo	Favorise l'élimination au niveau des reins notamment via une stimulation de la microcirculation des néphrons

III.2.3 Reine des prés *Filipendula ulmaria*

III.2.3.1 Formes galéniques disponibles

En médecine vétérinaire, la reine des prés est essentiellement utilisée sous forme d'infusion, tisane de fleurs, EPS, teinture mère et extrait sec nébulisé (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017).

III.2.3.2 Posologies indiquées par espèce animale

La reine des prés est essentiellement utilisée chez les ruminants, le cheval et le chien. Les posologies recommandées sont les suivantes (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Ruminants et chevaux :
 - Teinture mère : une cuillère à soupe matin et soir ;
 - Infusion : cinquante grammes de plante séchée dans un litre d'eau, laisser infuser quinze minutes avant d'administrer matin et soir.
- Chien :
 - Infusion : quinze grammes de plante séchée pour un demi-litre d'eau, laisser infuser quinze minutes avant d'administrer matin et soir ;
 - Tisane de fleurs : trente grammes dans un verre d'eau bouillante, administrer matin et soir ;
 - Nébulisât en gélule : 10 mg/kg/j soit une gélule de deux cents milligrammes pour vingt kilogrammes une fois par jour ;
 - EPS : 0,2 ml/kg/j.

III.2.3.3 Contre-indications et toxicité

Comme nous l'avons vu précédemment, la reine des prés contient des dérivés salicylés. Aussi, elle est contre-indiquée chez le chat. De même du fait de son action d'AINS, il est recommandé d'arrêter le traitement trois jours avant une anesthésie générale afin de limiter les complications per-anesthésiques liées aux reins et notamment l'hypo-perfusion. Il sera également déconseillé d'administrer cette plante dans le cas d'une néphrite avec IRA ou IRC (activité diurétique puissante). Enfin la reine des prés sera contre-indiquée lors d'une intoxication aux anticoagulants ou lors d'une fragilité vasculaire (propriétés anticoagulantes) (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017).

III.2.3.4 Associations possibles

La reine des prés, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires efficaces, est fréquemment associée à l'ortie, la prêle et le cassis, dans le cadre de phénomènes arthrosiques. Néanmoins, sa faculté anti-inflammatoire et son action diurétique sont intéressantes en complément lors de cystites très inflammatoires avec anurie, chez le chien (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017).

III.2.4 Solidage *Solidago virga aurea*

III.2.4.1 Formes galéniques disponibles

En médecine vétérinaire le solidage est utilisable sous différentes formes, à savoir en infusion, en décoction, en EPS, en teinture mère et en extrait sec nébulisé (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017).

III.2.4.2 Posologies indiquées par espèce animale

Le solidage est à la fois administré aux ruminants, aux chevaux et aux animaux de compagnie. Les posologies recommandées par espèce animale sont les suivantes (Fougere, Wyn 2006 ; Labre 2017) :

- Ruminants et chevaux :
 - Décoctions (animaux adultes) : cinquante grammes de plante dans un litre d'eau, laisser bouillir deux minutes puis laisser infuser dix minutes avant d'administrer en trois fois dans la journée ;
 - EPS : une cuillère à soupe matin et soir ;
 - Teinture mère : une à deux cuillère(s) à soupe matin et soir.

- Animaux de compagnie:
 - Nébulisât : 25-300 mg/kg à administrer en trois fois dans la journée ;
 - Infusion : cinq à trente grammes pour une tasse d'eau, administrer un quart ou une demie tasse pour dix kilogrammes trois fois par jour ;
 - Teinture mère : 0,05-0,15 ml/kg à administrer en trois fois dans la journée.

III.2.4.3 Contre-indications et toxicité

Aucune toxicité n'est connue aux doses recommandées (Fougere, Wyn 2006).

III.2.4.4 Associations possibles

En vue d'une stimulation de la diurèse, le solidage sera fréquemment associé à l'orthosiphon, la piloselle, la bugrane, la prêle et le chiendent (Fougere, Wyn 2006).

III.2.5 Exemples de schémas thérapeutiques : Les cystites

Une cystite correspond à une inflammation de la vessie, à l'origine d'une douleur plus ou moins importante. Plusieurs facteurs peuvent conduire à cette inflammation, notamment la présence de calculs vésicaux. Un calcul correspond à une concrétion plus ou moins complexe de substances minérales ou organiques qui sont en sursaturation dans les urines et qui cristallisent en particules agglomérées entre elles ou par des macromolécules urinaires. Sur le plan clinique, un calcul correspond donc à un produit pathologique issu de processus cristallogènes divers (Daudon et al. 2012). Les localisations des calculs peuvent être variées : bassinnet (néphrolithe), uretère (urétérolithe), vessie (cystolithe), urètre (urétrolithe). Néanmoins, la vessie et éventuellement l'urètre par migration, sont les localisations préférentielles. Les lithiases urétrales sont souvent une conséquence de la migration de calculs rénaux (Hebert, Bulliot 2014). Chez un individu en bonne santé, lorsque l'urine s'accumule dans les voies urinaires, les cristaux ne se forment pas ou bien sont très petits et éliminés sans complication (cristallurie asymptomatique). Néanmoins sous certaines conditions ou bien dans le cadre de pathologies sous-jacentes, la formation de cristaux peut devenir pathologique. Certaines molécules s'accumulent en grande quantité, leur concentration devient supérieure à leur produit de solubilité, il y a donc cristallisation, agrégation, et formation d'urolithes (Grases et al. 2006).

En médecine vétérinaire, la majorité des calculs sont des oxalates de calcium et des struvites. Certains calculs se forment à partir de substances urinaires physiologiques, c'est le cas des oxalates de calcium et des struvites. D'autres sont issus de substances urinaires pathologiques comme les calculs puriques et les calculs de cystine.

Cystite avec calculs d'oxalate de calcium (chien, chat, lapin)

Les cristaux d'oxalate de calcium sont des cristaux dont la présence reste physiologique jusqu'à une certaine concentration. Ils se forment lorsque le pH de l'urine diminue ($\text{pH} < 6$). On distingue deux types de cristaux d'oxalate de calcium : les cristaux de CaOx monohydratés et les cristaux de CaOx dihydratés (plus fréquents). Outre l'acidification du pH urinaire, la formation de ces calculs est influencée par des facteurs de risques présentés dans le tableau 23.

Tableau 23 : Facteurs de risque impliqués dans la formation des cristaux d'oxalate de calcium (d'après Finkielstein et Goldfarb, 2006).

Urinaires	Alimentaires	Métaboliques	Pharmacologiques	Cellulaires
Faible volume urinaire (Déshydratation, hypovolémie...etc.)				
Acidurie	Teneur protéique élevée			
Hypercalciurie (idiopathique, baisse de la réabsorption tubulaire dans le cas d'un cushing ou d'un traitement aux corticoïdes)	Apport calcique excessif	Acidose métabolique chronique	Acidifiants urinaires	Interaction cellules épithéliales rénales-cristaux de CaOx (modification des fonctions des cellules rénales,
Hyperoxalurie (plus fréquent chez les humains que les animaux)	Forte teneur en oxalate	Hypercalcémie	Furosémide	et de l'environnement extracellulaire)
Hypocitraturie (acidose métabolique, idiopathique, pathologie digestive chronique...etc.)	Pouvoir acidifiant	Excès de glucocorticoïdes	Glucocorticoïdes	
Hyperuricosurie (régime alimentaire)	Excès d'apport en vitamine D	Hypophosphatémie		
Hypomagnésurie	Excès de sodium	Hyperoxalémie		

Les calculs d'oxalate de calcium ne peuvent pas être dissous médicalement. Dans le cadre d'une cystite avec calculs de CaOx, outre le traitements chirurgical (urohydropulsion, cystotomie ...), l'objectif thérapeutique est de gérer les facteurs de risques ; adapter l'alimentation afin de diminuer l'excrétion de calcium et maintenir un pH entre 6,5 et pH 7,5 ;

favoriser la diurèse pour limiter les récurrences. Le taux de récurrence de ces calculs est élevé surtout chez le chien (environ 50% de récurrences au bout de deux ans chez le chien, 8% chez le chat).

Chez les carnivores domestiques, lors d'une cystite avec présence de calculs de CaOx, l'association de la canneberge, du tribulus, de la piloselle, de la mélisse et de la réglisse permet à la fois d'agir sur :

- Les facteurs de risques bactériens et cellulaires (lésions cellulaires) ;
- La stimulation de la diurèse et contre la stase urinaire ;
- L'inflammation ;
- La lithogénèse ;
- Les spasmes vésicaux douloureux.

Les propriétés de chacune de ces plantes appliquées à ce type de cystite sont récapitulées dans le tableau 24.

Tableau 24 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées dans le cadre d'un traitement ou en prévention d'une cystite avec des calculs d'oxalate de calcium (d'après May ,2014).

Plantes associées en traitement ou prévention d'une cystite avec calculs d'oxalate de calcium	Propriétés recherchées
Canneberge	Capacités anti-adhésives contre les bactéries adhérentes de la muqueuse vésicale. Attention, la canneberge acidifie les urines elle est donc préférentiellement utilisée en traitement (et non en prévention) si la cystite est compliquée d'une infection urinaire avec formation de biofilms Anti-oxydante
Tribulus	Diurétique, action contre les calculs d'oxalate de calcium (inhibition formation des calculs, action sur la nucléation et la croissance des cristaux, anti-oxydante, anti-inflammatoire, diminution de l'excrétion urinaire d'oxalate)
Piloselle	Anti-infectieuse particulièrement à pH urinaire acide Diurétique
Mélisse	Antispasmodique
Réglisse	Anti-inflammatoire avec un effet comparable à la cortisone

A ces cinq plantes pourront également être ajoutés des bourgeons d'airelle et de bruyère, ainsi qu'une huile essentielle de khella localement en regard de la vessie. En effet, l'airelle renforcera l'action antiseptique, et la bruyère l'action anti-infectieuse urinaire ainsi que diurétique. L'huile de khella est une huile essentielle antispasmodique puissante de l'uretère d'où son intérêt lors d'obstructions liées aux calculs (May 2014 ; Fougere, Wyn 2006).

En cas de cystite à oxalate récidivante, notamment liée au stress chez le chat, on peut appliquer le schéma préventif suivant (May, 2014) :

- Administration de tribulus dix jours avant la situation anxiogène, puis durant un mois ;
- Administration d'un mélange piloselle/ mélisse/millepertuis (anti-inflammatoire) sous forme d'EPS ;
- Administration de bourgeon d'airelle rouge et de bruyère.

Chez les lapins, les calculs urinaires sont fréquents et la plupart sont des oxalates, des carbonates ou des phosphates de calcium. La fréquence d'apparition élevée de ces calculs est notamment liée à une métabolisation du calcium qui est différentes. En effet, l'intégralité du calcium apporté par l'alimentation est absorbée dans l'intestin et l'excédent est éliminé via l'urine. Aussi, une alimentation trop riche en calcium entraîne une hypercalciurie propice à la formation de ces calculs. Néanmoins, d'autres facteurs interviennent dans leur formation tels que la sédentarité, la génétique, l'anatomie etc. (Devaux *et al.*, 2013).

Cystite à struvite (Chien, chat)

Les cristaux de struvite aussi appelés phosphates ammoniaco magnésiens, se forment plutôt lorsque le pH urinaire est alcalin. Ils sont composés de phosphate, magnésium, ammonium et possèdent un aspect particulier de prisme ou une forme de cercueil (Bartges, Callens 2015). Plusieurs facteurs de risques peuvent être à l'origine de ces calculs comme présenté dans le tableau 25.

Tableau 25 : Facteurs de risque impliqués dans la formation des cristaux de struvite (d'après Bartges et Callens, 2015).

Urinaires	Métaboliques	Infectieux	Alimentaires
pH alcalin (>7) Hyperammoniurie Hypermagnésurie Hyperphosphaturie Faible diurèse	Alcalose	Infections urinaires par des bactéries uréase positives (Staphylocoques, Proteus, surtout chez les chiens)	Alimentation riche en minéraux (Mg, NH ₄ , P) Alcalinisants urinaires

Pour éliminer ces cristaux, l'axe thérapeutique principal sera l'alimentation. En effet, les cristaux de struvite sont les seuls qui peuvent être dissous en six à dix semaines via l'alimentation. L'objectif sera d'acidifier les urines (pH compris entre 6,3 et 6,5) et de favoriser la diurèse. Des acidifiants pourront être ajoutés dans la ration, néanmoins, du fait de l'acidification des urines, il sera important de surveiller l'apparition de cristaux d'oxalate ou de calculs mixtes. Les teneurs en phosphore, magnésium et protéines seront également réduites (protéines de bonne qualité favorisées). Afin d'atteindre ces objectifs, un soutien via l'utilisation de la phytothérapie pourra être apporté. En particulier, la canneberge, la busserole, l'orthosiphon, la mélisse et la réglisse pourront être associées sous forme d'EPS (May 2014). Les propriétés de chacune de ces plantes appliquées à ce type de cystite sont récapitulées dans le tableau 26.

Tableau 26 : Présentation des différentes plantes pouvant être associées dans le cadre d'un traitement ou en prévention d'une cystite avec des calculs de struvite (d'après May, 2014).

Plantes associées en traitement ou prévention d'une cystite avec calculs de struvite	Propriétés recherchées
Canneberge	Capacités anti-adhésives contre les bactéries adhérentes de la muqueuse vésicale Attention, la canneberge acidifie les urines, elle est donc préférentiellement utilisée en traitement (et non en prévention) si la cystite est compliquée d'une infection urinaire avec formation de biofilms Anti-oxydante
Orthosiphon	Diurétique (puissant) Anti-oxydante
busserole	Activité anti-lithiasique en milieu alcalin uniquement Diurétique Cicatrisante des muqueuses urinaires
Mélisse	Antispasmodique
Réglisse	Anti-inflammatoire avec un effet comparable à la cortisone

A ces cinq plantes, on peut aussi ajouter des bourgeons d'Airelle rouge pour renforcer l'action antiseptique ainsi que de l'huile essentielle de khella localement, en regard de la vessie, pour son activité antispasmodique.

Infections urinaires sans calculs (cystite, pyélonéphrite, urétrite)

De multiples associations de plantes sont envisageables dans le cadre d'infections urinaires non associées à des calculs. En cas de cystite, pyélonéphrite ou encore urétrite chez les chevaux ou les ruminants, on pourra utiliser la busserole, le solidage et l'orthosiphon sous la forme de teinture mère. Il est alors recommandé de mélanger quinze à trente millilitres de

chaque plante. Cette alliance permet une combinaison de propriétés diurétique, néphroprotectrice et antibactérienne (Labre, 2017).

Concernant les carnivores domestiques, à chaque cystite ou presque, correspond une formule de phytothérapie. Une cystite infectieuse récidivante ne sera pas tout à fait traitée de la même façon qu'une cystite avec une faible diurèse ou une atrophie de la muqueuse etc. Quelques exemples sont présentés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Présentation des différentes combinaisons de plantes recommandées en fonction des caractéristiques des cystites (d'après May, 2014).

Type de cystite présentée	Combinaison de plantes recommandée et intérêt de l'association
Cystite récidivante	<p>Canneberge : Capacités anti-adhésives contre les bactéries adhérentes de la muqueuse vésicale, anti-oxydante</p> <p>Echinacée : Anti-infectieuse, immunostimulante</p> <p>Busserole : Diurétique, cicatrisante des muqueuses urinaires</p> <p>Bourgeon d'Airelle : Antiseptique</p>
Cystite avec faible diurèse	<p>Busserole : Diurétique, cicatrisante des muqueuses urinaires</p> <p>Canneberge : Capacités anti-adhésives contre les bactéries adhérentes de la muqueuse vésicale, anti-oxydante</p> <p>Piloselle : Anti-infectieuse particulièrement à pH urinaire acide, diurétique</p> <p>Réglisse : Anti-inflammatoire à effet comparable à la cortisone</p>
Cystite avec atrophie de la muqueuse et cystalgie	<p>Busserole : Diurétique, cicatrisante des muqueuses urinaires</p> <p>Prêle : Diurétique, anti-inflammatoire modéré</p> <p>Mélisse : Anti-spasmodique</p> <p>Piloselle : Anti-infectieuse particulièrement à pH urinaire acide, diurétique</p>
Cystite avec diarrhée	<p>Busserole : Diurétique, cicatrisante des muqueuses urinaires</p> <p>Alchémille : anti-diarrhéique</p> <p>Noyer : Anti-diarrhéique, antibactérien</p>

Conclusion :

La phytothérapie est une médecine ancienne qui actuellement connaît un essor en médecine humaine et vétérinaire. En complément de l'allopathie, elle permet d'élargir la pharmacopée des praticiens vétérinaires. Contrairement à la médecine traditionnelle, la phytothérapie ne se restreint pas à un principe actif, mais repose sur la notion de *totum* de la plante et l'effet synergique de tous ses principes actifs et utiles qui, pris de façon isolés n'auraient pas les mêmes effets. Parmi ces molécules actives, l'attention se porte actuellement sur les polyphénols dont l'intérêt médical est grandissant dans les domaines de la cancérologie, la neurologie et plus largement dans le cadre des lésions cellulaires ou liées au vieillissement, mais aussi en uro-néphrologie. Plusieurs études témoignent à l'heure actuelle de l'intérêt des plantes riches en polyphénols dans le cadre de pathologies uro-néphrologiques. Ces études constituent une base scientifique permettant de développer, d'intégrer et d'utiliser la phytothérapie dans la pratique vétérinaire de façon raisonnée et en association avec l'allopathie. Parmi les plantes riches en polyphénols et documentées, l'on retrouve l'orthosiphon, le tribulus, le pissenlit, le lespedeza, l'ortie dioïque, la busserole, la canneberge, la reine des prés et le solidage. Chacune de ces plantes présente des propriétés spécifiques rénales, vésico-urétrales ou bien les deux, et peuvent s'associer et s'intégrer à un schéma thérapeutique dans le cadre d'une pathologie uro-néphrologique. Toutefois, certaines données concernant notamment les posologies utilisables et plus globalement les modalités de traitements applicables en médecine vétérinaire, sont parfois manquantes. Par ailleurs, si les formes galéniques disponibles sont multiples, elles ne sont pour autant pas toujours adaptées à l'espèce à traiter. En effet, l'administration de macérâts ou d'EPS est souvent difficile pour l'espèce féline. Ainsi, le manque de données pratiques en médecine vétérinaire ainsi que la difficulté d'administration et d'observance constituent des limites à son utilisation.

D'autres thérapeutiques complémentaires voient actuellement le jour en uro-néphrologie vétérinaire. Parmi elles, l'utilisation des probiotiques dont l'efficacité par voie orale dans le traitement des cystites idiopathiques chez le chat a été suggéré en 2019 par Sofyan *et al.* Les probiotiques étaient alors *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifido infantis*, *Bifido breve*, et *Streptococcus thermophilus*. Un intérêt prophylactique, anti-inflammatoire, et immunomodulateur de ces probiotiques a alors été mis en évidence. Des recherches ultérieures permettront peut-être de continuer à élargir et étoffer le panel thérapeutique mis à disposition des vétérinaires praticiens, ainsi que de répondre aux attentes sociétales futures.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Nathalie PRIYMENKO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **FRANGNE Lucie** intitulée « **Intérêts des plantes contenant des polyphénols dans les troubles rénaux et urinaires, chez les animaux** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 12/11/2020
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Docteure Nathalie PRIYMENKO



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu :
La Présidente du jury
Professeure Béatrice DULY-BOUHANICK

beatrice DULY-BOUHANICK

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul Sabatier
M. Jean-Marc BROTO



Mme FRANGNE Lucie
a été admis(e) sur concours en : 2015
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 09/07/2019
a validé son année d'approfondissement le: 06/11/2020
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



Bibliographie :

ABDULLAH, N R. et ISMAIL, Z., 2009. Acute toxicity of *Orthosiphon stamineus* Benth standardized extract in Sprague Dawley rats. *Phytomedicine*. Vol. 16, n° 2, pp. 222-226. DOI 10.1016/j.phymed.2007.04.013.

ABUDAYYAK, M., JANNUZZI, A. T., ÖZHAN, G. et ALPERTUNGA, B., 2015. Investigation on the toxic potential of *Tribulus terrestris* in vitro. *Pharmaceutical Biology*. Vol. 53, n° 4, pp. 469-476. DOI 10.3109/13880209.2014.924019.

ADAAAY, M H et MOSA, A. A.R., 2012. Evaluation of the effect of aqueous extract of *Tribulus terrestris* on some reproductive parameters in female mice. *Journal of Material and Environmental Science*. Vol. 3, n° 6, pp. 10.

ADAM, A., CRESPIY, V., LEVRAT-VERNY, M. A., LEENHARDT, F., LEUILLET, M., DEMIGNÉ, C. et RÉMÉSY, C., 2002. The Bioavailability of Ferulic Acid Is Governed Primarily by the Food Matrix Rather than Its Metabolism in Intestine and Liver in Rats. *The Journal of Nutrition*. Vol. 132, n° 7, pp. 1962-1968. DOI 10.1093/jn/132.7.1962.

ADAM, Y., SOMCHIT, M. N., SULAIMAN, M. R., NASARUDDIN, A. A., ZURAINI, A., BUSTAMAM, A. A. et ZAKARIA, Z. A., 2009. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 124, n° 1, pp. 154-158. DOI 10.1016/j.jep.2009.04.014.

AGGARWAL, A., TANDON, S., KUMAR SINGLA, S. et TANDON, C., 2012. A Novel Antilithiatic Protein from *Tribulus terrestris* Having Cytoprotective Potency. *Protein and Peptide Letters*. Vol. 19, n° 8, pp. 812-819. DOI 10.2174/092986612801619552.

AGGARWAL, A., TANDON, S., SINGLA, S. K. et TANDON, C., 2010. Diminution of oxalate induced renal tubular epithelial cell injury and inhibition of calcium oxalate crystallization in vitro by aqueous extract of *Tribulus terrestris*. *International braz j urol*. Vol. 36, n° 4, pp. 480-489. DOI 10.1590/S1677-55382010000400011.

AL-ALI, M., WAHBI, S., TWAJJ, H. et AL-BADR, A., 2003. *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zea mays*. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 85, n° 2, pp. 257-260. DOI 10.1016/S0378-8741(03)00014-X.

ALI, M. et SAEED, S., 2012. Nephro-Protective Effect of *Punica granatum* in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Medical Journal of Babylon*. Vol. 9, n° 1, pp. 9.

ANDRIANNE, P., 2008. La gemmothérapie: passé, présent et avenir. *Phytothérapie*. Vol. 6, n° 1, pp. 29-32. DOI 10.1007/s10298-008-0282-6.

ARENA, M., POSTEMSKY, P. et CURVETTO, N., 2017. Changes in the phenolic compounds and antioxidant capacity of *Berberis microphylla* G. Forst. berries in relation to light intensity and fertilization. *Scientia Horticulturae*. Vol. 218, pp. 63-71. DOI 10.1016/j.scienta.2017.02.004.

ARRIBA, S., NASER, B. et NOLTE, K-U, 2013. Risk Assessment of Free Hydroquinone Derived from *Arctostaphylos Uva-ursi folium* Herbal Preparations. *International Journal of Toxicology*. Vol. 32, n° 6, pp. 442-453. DOI 10.1177/1091581813507721.

- ASGARPANAH, J. et MOHAJERANI, R., 2012. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol. 6, n° 46, pp. 5714-5719. DOI 10.5897/JMPR12.540.
- ASLANI, M. R., MOVASSAGHI, A. R., MOHRI, M., EBRAHIM-POUR, V. et MOHEBI, A. N., 2004. Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in goats. *Small Ruminant Research*. Vol. 51, n° 3, pp. 261-267. DOI 10.1016/S0921-4488(03)00195-0.
- ASLANI, M.R., MOVASSAGHI, A.R., MOHRI, M., PEDRAM, M. et ABAVISANI, A., 2003. Experimental *Tribulus terrestris* Poisoning in Sheep: Clinical, Laboratory and Pathological Findings. *Veterinary Research Communications*. Vol. 27, n° 1, pp. 53-62. DOI 10.1023/A:1022010707704.
- BARTGES, J. et CALLENS, A., 2015. Urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 45, n° 4, pp. 747-768. DOI 10.1016/j.cvsm.2015.03.001.
- BEAUX, D., FLEURENTIN, J. et MORTIER, F., 1999. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) spreng. in rats. *Phytotherapy Research*. Vol. 13, n° 3, pp. 222-225. DOI 10.1002/(SICI)1099-1573(199905)13:3<222::AID-PTR447>3.0.CO;2-P.
- BERTRAND, B., 2015. *Les secrets de l'Ortie*. Terrans Editions. Escalquens France : Edition de Terran. Le compagnon végétal, 1. ISBN 978-2-35981-009-7.
- BEYDOKHTI, S S., STORK, C., DOBRINDT, U. et HENSEL, A., 2019. *Orthosiphon stamineus* extract exerts inhibition of bacterial adhesion and chaperon-usher system of uropathogenic *Escherichia coli*—a transcriptomic study. *Applied Microbiology and Biotechnology*. Vol. 103, n° 20, pp. 8571-8584. DOI 10.1007/s00253-019-10120-w.
- BÉZANGER-BEAUQUESNE, L., DEBRAUX, G. et GARNIER, G., 1961. Ressources médicinales de la flore Française. *Ressources médicinales de la flore Française*. Paris France : Vigot Frères. pp. 1511.
- BÉZANGER-BEAUQUESNE, L., PINKAS, M. et TORCK, M., 1986. *Les plantes dans la thérapeutique moderne*. Editions Maloine. Paris France : Maloine.
- BÉZANGER-BEAUQUESNE, L., PINKAS, M., TORCK, M. et TROTIN, F., 1982. Plantes médicinales des régions tempérées. *Journal d'agriculture traditionnelle et de botanique appliquée*. Vol. 29, n° 1, pp. 108-109.
- BHUTANI, S. P., CHIBBER, S. S. et SESHADRI, T. R., 1969. Flavonoids of the fruits and leaves of *Tribulus terrestris*: Constitution of tribuloside. *Phytochemistry*. Vol. 8, n° 1, pp. 299-303. DOI 10.1016/S0031-9422(00)85828-8.
- BIBER, A., FRANCK-KARL, G., KLEIN, G. et STUMPF, K. H., 2005. Quality criteria of homoeopathic mother tinctures: considerations regarding suitable tests for homoeopathic monographs. *Pharmeuropa Scientific Notes*. Vol. 2005, n° 1, pp. 53-59.
- BOHN, T., 2014. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutrition Reviews*. Vol. 72, n° 7, pp. 429-452. DOI 10.1111/nure.12114.

- BOHN, T., BLACKWOOD, M., FRANCIS, D., TIAN, Q., SCHWARTZ, S. et CLINTON, S., 2013. Bioavailability of Phytochemical Constituents From a Novel Soy Fortified Lycopene Rich Tomato Juice Developed for Targeted Cancer Prevention Trials. *Nutrition and Cancer*. Vol. 65, n° 6, pp. 919-929. DOI 10.1080/01635581.2011.630156.
- BORCHERT, V., CZYBORRA, P., FETSCHER, C., GOEPEL, M. et MICHEL, M., 2004. Extracts from *Rhois aromatica* and *Solidaginis virgaurea* inhibit rat and human bladder contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Vol. 369, n° 3, pp. 281-286. DOI 10.1007/s00210-004-0869-x.
- BOULTON, D., WALLE, U. et WALLE, T., 1998. Extensive Binding of the Bioflavonoid Quercetin to Human Plasma Proteins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 50, n° 2, pp. 243-249. DOI 10.1111/j.2042-7158.1998.tb06183.x.
- BROWN, R., OLLERSTAM, A., JOHANSSON, B., SKØTT, O., GEBRE-MEDHIN, S., FREDHOLM, B. et PERSSON, E., 2001. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. Vol. 281, n° 5, pp. R1362-R1367. DOI 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1362.
- BRUNETON, J., 2009. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*. Technique et Documentation. Paris France : Lavoisier. ISBN 978-2-7430-1904-4.
- BUTTERWECK, V. et KHAN, S., 2009. Herbal Medicines in the Management of Urolithiasis: Alternative or Complementary? *Planta medica*. Vol. 75, n° 10, pp. 1095-1103. DOI 10.1055/s-0029-1185719.
- CAO, G., MUCCITELLI, H., SÁNCHEZ-MORENO, C. et PRIOR, R., 2001. Anthocyanins are absorbed in glycated forms in elderly women: a pharmacokinetic study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 73, n° 5, pp. 920-926. DOI 10.1093/ajcn/73.5.920.
- CARRIÈRE, A., GALINIER, A., FERNANDEZ, Y., CARMONA, M-C., PÉNICAUD, L. et CASTEILLA, L., 2006. Les espèces actives de l'oxygène: le yin et le yang de la mitochondrie. *Médecine/sciences*. Vol. 22, n° 1, pp. 47-53. DOI 10.1051/medsci/200622147.
- CERINI, C., GEIDER, S., DUSSOL, B., HENNEQUIN, C., DAUDON, M., VEESLER, S., NITSCHKE, S., BOISTELLE, R., BERTHÉZÈNE, P., DUPUY, P., VAZI, A., BERLAND, Y., DAGORN, J-C. et VERDIER, J-M., 1999. Nucleation of calcium oxalate crystals by albumin: Involvement in the prevention of stone formation. *Kidney International*. Vol. 55, n° 5, pp. 1776-1786. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00426.x.
- CHOI, S Z., CHOI, S U. et LEE, K R., 2004. Pytochemical constituents of the aerial parts from *solidago virga-aurea* var. *gigantea*. *Archives of Pharmacal Research*. Vol. 27, n° 2, pp. 164-168. DOI 10.1007/BF02980100.
- CHONG, J., POUTARAUD, A. et HUGUENEY, P., 2009. Metabolism and roles of stilbenes in plants. *Plant Science*. Vol. 177, n° 3, pp. 143-155. DOI 10.1016/j.plantsci.2009.05.012.
- CHOU, H-I., CHEN, K-S., WANG, H-C. et LEE, W-M., 2016. Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 77, n° 4, pp. 421-427. DOI 10.2460/ajvr.77.4.421.

CLARE, B., CONROY, R. et SPELMAN, K., 2009. The Diuretic Effect in Human Subjects of an Extract of *Taraxacum officinale* Folium over a Single Day. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol. 15, n° 8, pp. 929-934. DOI 10.1089/acm.2008.0152.

DAUDON, M., JUNGERS, P. et TRAXER, O., 2012. *Lithiase urinaire*. Paris France : Lavoisier. ISBN 978-2-257-20437-0.

DEN HARTOGH, D. et TSIANI, E., 2019. Health Benefits of Resveratrol in Kidney Disease: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. Vol. 11, n° 7, pp. 1624. DOI 10.3390/nu11071624.

DESSOUROUX, A., SEYRIG, C. et LECLERC, C., 2011. Point sur la qualité des extraits fluides glycinés de plantes fraîches standardisés (EPS) et leur intérêt pharmacologique. *Phytothérapie*. Vol. 9, n° 4, pp. 249. DOI 10.1007/s10298-011-0649-y.

DEVAUX, L., SAUVAGET, S. et RISI, Emmanuel, 2013. Traitement chirurgical d'un cas d'urolithiases chez un lapin - La Semaine Vétérinaire n° 1535 du 12/04/2013. [en ligne]. n° 1535. [Consulté le 3 novembre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/archives/n-1535/traitement-chirurgical-d-un-cas-d-urolithiases-chez-un-lapin.html>.

DIVAKAR, K., PAWAR, A. T., CHANDRASEKHAR, S. B., DIGHE, S. B. et DIVAKAR, Goli, 2010. Protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Rubia cordifolia* roots against ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 48, n° 4, pp. 1013-1018. DOI 10.1016/j.fct.2010.01.011.

DIZAYE, K. F., ALBERZINGI, B. O. et SULAIMAN, S. R., 2013. Renal and vascular studies of aqueous extract of *Urtica dioica* in rats and rabbits. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*. Vol. 27, n° 1, pp. 25-31. DOI 10.33899/ijvs.2013.82948.

DONOVAN, J., LEE, A., MANACH, C., RIOS, L., MORAND, C., SCALBERT, A. et RÉMÉSY, Christian, 2002. Procyanidins are not bioavailable in rats fed a single meal containing a grapeseed extract or the procyanidin dimer B3. *British Journal of Nutrition*. Vol. 87, n° 4, pp. 299-306. DOI 10.1079/BJN2001517.

DRUMMOND, E., HARBOURNE, N., MARETE, E., JACQUIER, J. C., O'RIORDAN, D. et GIBNEY, E., 2013. An In Vivo Study Examining the Antiinflammatory Effects of Chamomile, Meadowsweet, and Willow Bark in a Novel Functional Beverage. *Journal of Dietary Supplements*. Vol. 10, n° 4, pp. 370-380. DOI 10.3109/19390211.2013.830680.

DUKE, J., 2002. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton Floride: CRC Press. ISBN 978-1-4200-4046-3.

EDEAS, M., 2007. Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*. Vol. 5, n° 5, pp. 264-270. DOI 10.1007/s10298-007-0268-9.

FINKIELSTEIN, V. et GOLDFARB, D., 2006. Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ*. Vol. 174, n° 10, pp. 1407-1409. DOI 10.1503/cmaj.051517.

FINLAYSON, B. et REID, F., 1978. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Investigative Urology*. Vol. 15, n° 6, pp. 442-448.

FOUGERE, B. et WYN, S., 2006. *Veterinary Herbal Medicine*. Millennium Tower Amsterdam: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-02998-8.

GOETZ, P., 2006. Quelques éléments pratiques de gemmothérapie. *Phytothérapie*. Vol. 4, n° 2, pp. 83-86. DOI 10.1007/s10298-006-0156-8.

GONTHIER, M-P., VERNY, M-A., BESSON, C., RÉMÉSY, C. et SCALBERT, A., 2003. Chlorogenic Acid Bioavailability Largely Depends on Its Metabolism by the Gut Microflora in Rats. *The Journal of Nutrition*. Vol. 133, n° 6, pp. 1853-1859. DOI 10.1093/jn/133.6.1853.

GONZÁLEZ DE LLANO, D., ESTEBAN-FERNÁNDEZ, A., SÁNCHEZ-PATÁN, F., MARTÍNLVAREZ, P., MORENO-ARRIBAS, V. et BARTOLOMÉ, B., 2015. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 16, n° 6, pp. 12119-12130. DOI 10.3390/ijms160612119.

GRAEFE, E., WITTIG, J., MUELLER, S., RIETHLING, A-K., UEHLEKE, B., DREWELOW, Bernd, PFORTE, Holger, JACOBASCH, Gisela, DERENDORF, Hartmut et VEIT, Markus, 2001. Pharmacokinetics and Bioavailability of Quercetin Glycosides in Humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 41, n° 5, pp. 492-499. DOI <https://doi.org/10.1177/00912700122010366>.

GRASES, F., COSTA-BAUZA, A. et PRIETO, R., 2006. Renal lithiasis and nutrition. *Nutrition Journal*. Vol. 5, n° 1, pp. 23. DOI 10.1186/1475-2891-5-23.

GUILBOT, A., DESSOUROUX, A., JEAN, D. et POULIGON, M., 2013. Comparaison des profils chromatographiques d'extraits fluides de plantes fraîches standardisés et glycérinés (EPS) versus teintures mères : différences d'intensité et de diversité. *Phytothérapie*. Vol. 11, n° 5, pp. 301-305. DOI 10.1007/s10298-013-0812-8.

GUSMAN, J., MALONNE, H. et ATASSI, G., 2001. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis*. Vol. 22, n° 8, pp. 1111-1117. DOI 10.1093/carcin/22.8.1111.

HAJHASHEMI, V. et KLOOSHANI, V., 2013. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. Vol. 3, n° 2, pp. 193-200.

HAN, C H., KIM, S H., KANG, S H., SHIN, O R., LEE, H K., KIM, H J. et CHO, Y-H., 2007. Protective effects of cranberries on infection-induced oxidative renal damage in a rabbit model of vesico-ureteric reflux. *BJU International*. Vol. 100, n° 5, pp. 1172-1175. DOI 10.1111/j.1464-410X.2007.07088.x.

HEBERT, F. et BULLIOT, C., 2014. *Guide pratique de médecine interne chien chat et nac 4 ed.* Med'Com. Paris France : s.n. Guide pratique. ISBN 2-35403-113-0.

HENNEBELLE, T., SAHPAZ, S. et BAILLEUL, F., 2004. Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*. Vol. 2, n° 1, pp. 3-6. DOI 10.1007/s10298-004-0003-8.

HERAS-RAMÍREZ, M E., QUINTERO-RAMOS, A., CAMACHO-DÁVILA, A A., BARNARD, J., TALAMÁS-ABBUD, R., TORRES-MUÑOZ, J V. et SALAS-MUÑOZ, E., 2012. Effect of Blanching and Drying Temperature on Polyphenolic Compound Stability and Antioxidant Capacity of Apple Pomace. *Food and Bioprocess Technology*. Vol. 5, n° 6, pp. 2201-2210. DOI 10.1007/s11947-011-0583-x.

HOLLMAN, P., TRIJP, J., BUYSMAN, M., GAAG, M., MENGELERS, M., VRIES, J. et KATAN, M., 1997. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Letters*. Vol. 418, n° 1-2, pp. 152-156. DOI [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01367-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01367-7).

HONG, J., LU, H., MENG, X., RYU, J-H., HARA, Y. et YANG, C S., 2002. Stability, Cellular Uptake, Biotransformation, and Efflux of Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate in HT-29 Human Colon Adenocarcinoma Cells. *Cancer Research*. Vol. 62, n° 24, pp. 7241-7246.

HOOK, I., MCGEE, A. et HENMAN, M., 1993. Evaluation of Dandelion for Diuretic Activity and Variation in Potassium Content. *International Journal of Pharmacognosy*. Vol. 31, n° 1, pp. 29-34. DOI 10.3109/13880209309082914.

IVANOV, I G., 2015. Polyphenols Content and Antioxidant Activities of Taraxacum officinale F.H. Wigg (Dandelion) Leaves. Vol. 6, n° 4, pp. 5.

JENSEN, H., STRUVE, C., CHRISTENSEN, S. et KROGFELT, K., 2017. Cranberry Juice and Combinations of Its Organic Acids Are Effective against Experimental Urinary Tract Infection. *Frontiers in Microbiology*. Vol. 8, pp. 7. DOI 10.3389/fmicb.2017.00542.

KANNAPPAN, N., AKKALA, M., MARIYMMAL, SINDHURA, P.U. et MANNAVALAN, R., 2010. Evaluation of nephroprotective activity of Orthosiphon stamineus Benth extract using rat model. *International Journal of PharmTech Research*. Vol. 2, pp. 209-215.

KARADI, R., GADGE, N., ALAGAWADI, K. R. et SAVADI, R., 2006. Effect of Moringa oleifera Lam. root-wood on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 105, n° 1, pp. 306-311. DOI 10.1016/j.jep.2005.11.004.

KATANIĆ, J., BOROJA, T., MIHAILOVIĆ, V., NIKLES, S., PAN, San-Po, ROSIĆ, G., SELAKOVIĆ, D., JOKSIMOVIĆ, J., MITROVIĆ, S. et BAUER, R., 2016. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 193, pp. 627-636. DOI 10.1016/j.jep.2016.10.015.

KATANIĆ, J., MATIĆ, S., PFERSCHY-WENZIG, E-M, KRETSCHMER, N., BOROJA, Tatjana, MIHAILOVIĆ, V., STANKOVIĆ, V., STANKOVIĆ, N., MLADENOVIĆ, M., STANIĆ, S., MIHAILOVIĆ, M. et BAUER, R., 2017. *Filipendula ulmaria* extracts attenuate cisplatin-induced liver and kidney oxidative stress in rats: In vivo investigation and LC-MS analysis. *Food and Chemical Toxicology*. Vol. 99, pp. 86-102. DOI 10.1016/j.fct.2016.11.018.

KAUSHIK, J., TANDON, S., BHARDWAJ, R., KAUR, T., SINGLA, S K., KUMAR, J. et TANDON, C., 2019. Delving into the Antiurolithiatic Potential of Tribulus terrestris Extract Through – In Vivo Efficacy and Preclinical Safety Investigations in Wistar Rats. *Scientific Reports*. Vol. 9, n° 1, pp. 15969. DOI 10.1038/s41598-019-52398-w.

- KHAN, S., 2004. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Journal of Clinical and Experimental Nephrology*. Vol. 8, n° 2, pp. 75-88. DOI 10.1007/s10157-004-0292-0.
- KHAN, S., 2006. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones. *Urological Research*. Vol. 34, n° 2, pp. 86-91. DOI 10.1007/s00240-005-0016-2.
- KHAN, S., JOHNSON, J., PECK, A., CORNELIUS, J. et GLENTON, P., 2002. Expression of Osteopontin in Rat Kidneys: Induction During Ethylene Glycol Induced Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *The Journal of Urology*. Vol. 168, n° 3, pp. 1173-1181. DOI 10.1016/S0022-5347(05)64621-6.
- KHAN, S., SHEVOCK, P. et HACKETT, R., 1989. Urinary Enzymes and Calcium Oxalate Urolithiasis. *Journal of Urology*. Vol. 142, n° 3, pp. 846-849. DOI 10.1016/S0022-5347(17)38928-0.
- KONISHI, Y., KOBAYASHI, S. et SHIMIZU, M., 2003. Tea Polyphenols Inhibit the Transport of Dietary Phenolic Acids Mediated by the Monocarboxylic Acid Transporter (MCT) in Intestinal Caco-2 Cell Monolayers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 51, n° 25, pp. 7296-7302. DOI 10.1021/jf034894t.
- KONYA, E., UMEKAWA, T., IGUCHI, M. et KURITA, T., 2003. The Role of Osteopontin on Calcium Oxalate Crystal Formation. *European Urology*. Vol. 43, n° 5, pp. 564-571. DOI 10.1016/S0302-2838(03)00088-5.
- KOSIŃSKA, A. et ANDLAUER, W., 2012. Cocoa polyphenols are absorbed in Caco-2 cell model of intestinal epithelium. *Food Chemistry*. Vol. 135, n° 3, pp. 999-1005. DOI 10.1016/j.foodchem.2012.05.101.
- LABRE, P., 2017. *Phytothérapie et aromathérapie chez les ruminants et le cheval Tome 2*. Paris France: Femenvet. L'élevage autrement. ISBN 978-2-9516515-2-4.
- LÉTARD, J-C., CANARD, J-M., COSTIL, V., DALBIÈS, P., GRUNBERG, B. et LAPUELLE, J., 2015. Phytothérapie – Principes généraux. *Hegel*. Vol. N° 1, n° 1, pp. 29-35. DOI 10.4267/2042/56337.
- LIESKE, J., FARELL, G. et DEGANELLO, S., 2004. The effect of ions at the surface of calcium oxalate monohydrate crystals on cell-crystal interactions. *Urological Research*. Vol. 32, n° 2, pp. 117-123. DOI 10.1007/s00240-003-0391-5.
- LIU, Y., BLACK, M., CARON, L. et CAMESANO, T., 2006. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of Escherichia coli. *Biotechnology and Bioengineering*. Vol. 93, n° 2, pp. 297-305. DOI 10.1002/bit.20675.
- LOUVEAUX, A., JAY, M., EL HADI, O T. et ROUX, G., 1998. Variability in Flavonoid Compounds of Four Tribulus Species: Does it Play a Role in Their Identification by Desert Locust Schistocerca gregaria? *Journal of Chemical Ecology*. Vol. 24, n° 9, pp. 1465-1481. DOI 10.1023/A:1020903631798.
- MADRAU, M., PISCOPO, A., SANGUINETTI, A., DEL CARO, A., POIANA, M., ROMEO, F. et PIGA, A., 2008. Effect of drying temperature on polyphenolic content and

antioxidant activity of apricots. *European Food Research and Technology*. Vol. 228, n° 3, pp. 441. DOI 10.1007/s00217-008-0951-6.

MAEDA, H. et DUDAREVA, N., 2012. The Shikimate Pathway and Aromatic Amino Acid Biosynthesis in Plants. *Annual Review of Plant Biology*. Vol. 63, n° 1, pp. 73-105. DOI 10.1146/annurev-arplant-042811-105439.

MALTERUD, K., HANCHE-OLSEN, I. et SMITH-KIELLAND, I., 1989. Flavonoids from *Orthosiphon spicatus*. *Planta Medica*. Vol. 55, n° 06, pp. 569-570. DOI 10.1055/s-2006-962099.

MANACH, C., MORAND, C., TEXIER, O., FAVIER, M-L., AGULLO, G., DEMIGNÉ, C., RÉGÉRAT, F. et RÉMÉSY, C., 1995. Quercetin Metabolites In Plasma of Rats Fed Diets Containing Rutin or Quercetin. *The Journal of Nutrition*. Vol. 125, n° 7, pp. 1911-1922. DOI 10.1093/jn/125.7.1911.

MANACH, C., WILLIAMSON, G., MORAND, C., SCALBERT, A. et RÉMÉSY, C., 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 81, n° 1, pp. 230S-242S. DOI 10.1093/ajcn/81.1.230S.

MANSHOR, N M., DEWA, A., ASMAWI, M Z., ISMAIL, Z., RAZALI, N. et HASSAN, Z., 2013. Vascular Reactivity Concerning *Orthosiphon stamineus* Benth-Mediated Antihypertensive in Aortic Rings of Spontaneously Hypertensive Rats. *International Journal of Vascular Medicine*. Vol. 2013, pp. 1-8. DOI 10.1155/2013/456852.

MARTIROSYAN, D., 2008. *Functional Foods for Chronic Diseases (Volume 3): Advances in the Development of Functional Foods*. Richardson Texas: D&A Inc. ISBN 978-0-9767535-4-4.

MATSUBARA, T., BOHGAKI, T., WATARAI, M., SUZUKI, H., OHASHI, K. et SHIBUYA, H., 1999. Antihypertensive Actions of Methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian Traditional Medicinal Plant. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 22, n° 10, pp. 1083-1088. DOI 10.1248/bpb.22.1083.

MAY, P., 2014. Guide pratique de Phyto-Aromathérapie pour les animaux de compagnie. In : *Guide pratique de Phyto-Aromathérapie pour les animaux de compagnie*. Paris France: Med'Com. ISBN 978-2-35403-208-1.

MCHARG, T., RODGERS, A. et CHARLTON, K., 2003. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU International*. Vol. 92, n° 7, pp. 765-768. DOI 10.1046/j.1464-410X.2003.04472.x.

MEHINAGIC, E., BOURLES, E. et JOURJON, F., 2011. Composés des fruits d'intérêt nutritionnel: impact des procédés de transformation sur les polyphénols. *Revue Suisse de Viticulture, Arboriculture et Horticulture*. Vol. 43, n° 6, pp. 364-368.

MELZIG, M., 2004. Echtes Goldrutenkraut – ein Klassiker in der urologischen Phytotherapie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Vol. 154, n° 21, pp. 523-527. DOI 10.1007/s10354-004-0118-4.

MIGDAL, C. et SERRES, M., 2011. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*. Vol. 27, n° 4, pp. 405-412. DOI 10.1051/medsci/2011274017.

MOREL, J-M., 2008. *Traité pratique de phytothérapie: Remèdes d'hier pour médecine de demain*. Esqualens France: Editions Jacques Grancher. ISBN 978-2-7339-1043-6.

MUHAMMAD, H., GOMES-CARNEIRO, M. R., POÇA, K. S., DE-OLIVEIRA, A. C. A. X., AFZAN, A., SULAIMAN, S. A., ISMAIL, Z. et PAUMGARTTEN, F. J. R., 2011. Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 133, n° 2, pp. 647-653. DOI 10.1016/j.jep.2010.10.055.

MUHAMMAD, H., SULAIMAN, S., ISMAIL, Z. et PAUMGARTTEN, F., 2013. Study on the developmental toxicity of a standardized extract of in rats *Orthosiphon stamineus*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Vol. 23, n° 3, pp. 513-520. DOI 10.1590/S0102-695X2013005000039.

MURAKAMI, M., YAMAGUCHI, T., TAKAMURA, H. et ATOBA, T. M., 2004. Effects of Thermal Treatment on Radical-scavenging Activity of Single and Mixed Polyphenolic Compounds. *Journal of Food Science*. Vol. 69, n° 1, pp. 7-10. DOI 10.1111/j.1365-2621.2004.tb17848.x.

NADKARNI, K. M., 1996. *[Indian materia medica]; Dr. K. M. Nadkarni's Indian materia medica : with Ayurvedic, Unani-Tibbi, Siddha, allopathic, homeopathic, naturopathic & home remedies, appendices & indexes. 1*. Bombay Inde: Popular Prakashan. ISBN 978-81-7154-142-3.

NUENGCHAMNONG, N., KRITTASILP, K. et INGKANINAN, K., 2011. Characterisation of phenolic antioxidants in aqueous extract of *Orthosiphon grandiflorus* tea by LC-ESI-MS/MS coupled to DPPH assay. *Food Chemistry*. Vol. 127, n° 3, pp. 1287-1293. DOI 10.1016/j.foodchem.2011.01.085.

O'CONNELL, J. E. et FOX, P. F., 2001. Significance and applications of phenolic compounds in the production and quality of milk and dairy products: a review. *International Dairy Journal*. Vol. 11, n° 3, pp. 103-120. DOI 10.1016/S0958-6946(01)00033-4.

OLENNIKOV, D. N. et CHEKHIROVA, G. V., 2013. 6"-Galloylpicein and other phenolic compounds from *Arctostaphylos uva-ursi*. *Chemistry of Natural Compounds*. Vol. 49, n° 1, pp. 1-7. DOI 10.1007/s10600-013-0491-6.

OLTHOF, M R., HOLLMAN, P C., ZOCK, P L. et KATAN, M B., 2001. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 73, n° 3, pp. 532-538. DOI 10.1093/ajcn/73.3.532.

PARIYANI, R., SAFINAR ISMAIL, I., AZAM, A A., ABAS, F., SHAARI, K. et SULAIMAN, M R., 2015. Phytochemical Screening and Acute Oral Toxicity Study of Java Tea Leaf Extracts. *BioMed Research International*. Vol. 2015, pp. 1-8. DOI 10.1155/2015/742420.

PERON, G., PELLIZZARO, A., BRUN, P., SCHIEVANO, E., MAMMI, S., SUT, S., CASTAGLIUOLO, I. et DALL'ACQUA, S., 2017. Antiadhesive Activity and Metabolomics Analysis of Rat Urine after Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Administration.

Journal of Agricultural and Food Chemistry. Vol. 65, n° 28, pp. 5657-5667. DOI 10.1021/acs.jafc.7b01856.

PRAT, O., ANSOBORLO, E., SAGE, N., CAVADORE, D., LECOIX, J., KURTIO, P. et QUEMENEUR, E., 2011. From cell to man: Evaluation of osteopontin as a possible biomarker of uranium exposure. *Environment International*. Vol. 37, n° 4, pp. 657-662. DOI 10.1016/j.envint.2011.01.004.

RAWSON, A., HOSSAIN, M B., PATRAS, A., TUOHY, M. et BRUNTON, N., 2013. Effect of boiling and roasting on the polyacetylene and polyphenol content of fennel (*Foeniculum vulgare*) bulb. *Food Research International*. Vol. 50, n° 2, pp. 513-518. DOI 10.1016/j.foodres.2011.01.009.

REITER, R J., TAN, D., OSUNA, C. et GITTO, E., 2000. Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress. *Journal of Biomedical Science*. Vol. 7, n° 6, pp. 444-458. DOI 10.1159/000025480.

REYNOLDS, B. et LEFEBVRE, H., 2013. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors — what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Vol. 15, n° 1_suppl, pp. 3-14. DOI 10.1177/1098612X13495234.

SALIH, N A., 2015. Effect of nettle (*Urtica dioica*) extract on gentamicin induced nephrotoxicity in male rabbits. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Vol. 5, n° 9, pp. 756-760. DOI 10.1016/j.apjtb.2015.07.005.

SARSHAR, S., BRANDT, S., ASADI KARAM, M. R., HABIBI, M., BOUZARI, S., LECHTENBERG, M., DOBRINDT, U., QIN, X., GOYCOOLEA, F. M. et HENSEL, A., 2017. Aqueous extract from *Orthosiphon stamineus* leaves prevents bladder and kidney infection in mice. *Phytomedicine*. Vol. 28, pp. 1-9. DOI 10.1016/j.phymed.2017.02.009.

SAURABH, C., TANUJA, N., GAURESH, S., RAKESH, K. et SADHANA, S., 2012. Comparative evaluation of diuretic activity of different extracts of *Tribulus terrestris* fruits in experimental animals. *International Journal of Research in Phytochemistry and Pharmacology*. Vol. 2, n° 3, pp. 129-133.

SELVARAJU, R. et SULOCHANA, S., 2016. In-vitro Growth and Inhibition Studies of *Tribulus Terrestris* on Calcium Oxalate Monohydrate Crystals. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. Vol. 5, n° 6, pp. 83-87. DOI 10.21275/v5i6.NOV163923.

SHIRFULE, A. L., SANGAMWAR, A. T. et KHOBRADE, C. N., 2011. Exploring glycolate oxidase (GOX) as an antiurolithic drug target: Molecular modeling and in vitro inhibitor study. *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol. 49, n° 1, pp. 62-70. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2011.03.016.

SOFO, A., LUNDEGÅRDH, B., MÅRTENSSON, A., MANFRA, M., PEPE, G., SOMMELLA, E., DE NISCO, M., TENORE, G C., CAMPIGLIA, P. et SCOPA, A., 2016. Different agronomic and fertilization systems affect polyphenolic profile, antioxidant capacity and mineral composition of lettuce. *Scientia Horticulturae*. Vol. 204, pp. 106-115. DOI 10.1016/j.scienta.2016.04.003.

SPITTLE, M., HOENICH, N., HANDELMAN, G., ADHIKARLA, R., HOMEL, P. et LEVIN, N., 2001. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 38, n° 6, pp. 1408-1413. DOI 10.1053/ajkd.2001.29280.

SUN, A., SIMONYI, A. et SUN, G., 2002. The “French paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols^{1, 2} 1Guest editor: Arthur Cederbaum 2This article is part of a series of reviews on “Alcohol, Oxidative Stress and Cell Injury.” The full list of papers may be found on the homepage of the journal. *Free Radical Biology and Medicine*. Vol. 32, n° 4, pp. 314-318. DOI 10.1016/S0891-5849(01)00803-6.

TAHRI, A., YAMANI, S., LEGSSYER, A., AZIZ, M., MEKHFI, H., BNOUHAM, M. et ZIYYAT, A., 2000. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 73, n° 1, pp. 95-100. DOI 10.1016/S0378-8741(00)00270-1.

TERRIS, M., ISSA, M. et TACKER, J R., 2001. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology*. Vol. 57, n° 1, pp. 26-29. DOI 10.1016/S0090-4295(00)00884-0.

THAMILSELVAN, S., KHAN, S. et MENON, M., 2003. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urological Research*. Vol. 31, n° 1, pp. 3-9. DOI 10.1007/s00240-002-0286-x.

TROUILLAS, P., CALLISTE, C-A., ALLAIS, D-P., SIMON, A., MARFAK, A., DELAGE, C. et DUROUX, J-L., 2003. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chemistry*. Vol. 80, n° 3, pp. 399-407. DOI 10.1016/S0308-8146(02)00282-0.

TSUJIHATA, M., 2008. Mechanism of calcium oxalate renal stone formation and renal tubular cell injury. *International Journal of Urology*. Vol. 15, n° 2, pp. 115-120. DOI 10.1111/j.1442-2042.2007.01953.x.

VALLON, V. et OSSWALD, H., 2009. Adenosine Receptors and the Kidney. In : WILSON, C. et MUSTAFA, S J. (éd.), *Adenosine Receptors in Health and Disease* [en ligne]. Berlin, Heidelberg: Springer. Handbook of Experimental Pharmacology. pp. 443-470. [Consulté le 13 juillet 2020]. ISBN 978-3-540-89615-9. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_15.

VATANKULU, MA., TASAL, A., ERDOĞAN, E. et GÖKTEKIN, Ö., 2012. [Three case reports of the use of herbal combinations resulted in stent thrombosis: herbal combinations; friend or foe?]. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*. Vol. 40, n° 3, pp. 265-268. DOI 10.5543/tkda.2012.84565.

WAGNER, H. et ELBL, G., 1992. ACE-inhibitory procyanidins from *Lespedeza capitata*. *Planta Medica*. Vol. 58, n° 3, pp. 297. DOI 10.1055/s-2006-961466.

WALLE, T. et WALLE, K., 2003. The beta-D-glucoside and sodium-dependent glucose transporter 1 (SGLT1)-inhibitor phloridzin is transported by both SGLT1 and multidrug resistance-associated proteins 1/2. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 31, n° 11, pp. 1288-1291. DOI 10.1124/dmd.31.11.1288.

- WICHTL, M. et ANTON, R., 2003. *Plantes thérapeutiques- Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2^{ème} édition. Paris France : Tec&Doc. ISBN 2-7430-0267-0.
- WOLFFRAM, S., BLÖCK, M. et ADER, P., 2002. Quercetin-3-Glucoside Is Transported by the Glucose Carrier SGLT1 across the Brush Border Membrane of Rat Small Intestine. *The Journal of Nutrition*. Vol. 132, n° 4, pp. 630-635. DOI 10.1093/jn/132.4.630.
- WU, T-S., SHI, L-S. et KUO, S-C., 1999. Alkaloids and other constituents from *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry*. Vol. 50, n° 8, pp. 1411-1415. DOI 10.1016/S0031-9422(97)01086-8.
- XIAO, B., MA, W., ZHENG, Y., LI, Z., LI, D., ZHANG, Y., LI, Y. et WANG, D., 2020. Effects of resveratrol on the inflammatory response and renal injury in hyperuricemic rats. In : *Nutrition Research and Practice* [en ligne]. Vol. 14. [Consulté le 18 novembre 2020]. Disponible à l'adresse : /Synapse/10.4162/nrp.2020.14.e61.
- YAM, M F., TAN, C S., AHMAD, M. et RUAN, S., 2016. Vasorelaxant Action of the Chloroform Fraction of *Orthosiphon stamineus* via NO/cGMP Pathway, Potassium and Calcium Channels. *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol. 44, n° 07, pp. 1413-1439. DOI 10.1142/S0192415X16500798.
- YAM, M F., TAN, C S. et SHIBAO, R., 2018. Vasorelaxant effect of sinensetin via the NO/sGC/cGMP pathway and potassium and calcium channels. *Hypertension Research*. Vol. 41, n° 10, pp. 787-797. DOI 10.1038/s41440-018-0083-8.
- YANG, L., YANG, C., LI, C., ZHAO, Q., LIU, L., FANG, X. et CHEN, X-Y., 2016. Recent advances in biosynthesis of bioactive compounds in traditional Chinese medicinal plants. *Science Bulletin*. Vol. 61, n° 1, pp. 3-17. DOI 10.1007/s11434-015-0929-2.
- YARNELL, E., 2002. Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology*. Vol. 20, n° 5, pp. 285-293. DOI 10.1007/s00345-002-0293-0.
- YARNELL, E. et ABASCAL, K., 2007. Herbs for Relieving Chronic Renal Failure. *Alternative and Complementary Therapies*. Vol. 13, n° 1, pp. 18-23. DOI 10.1089/act.2007.13106.
- YASUI, T., FUJITA, K., ASAI, K. et KOHRI, K., 2002. Osteopontin regulates adhesion of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells. *International Journal of Urology*. Vol. 9, n° 2, pp. 100-108. DOI 10.1046/j.1442-2042.2002.00429.x.
- YOKOZAWA, T., CHO, E J. et NAKAGAWA, T., 2003. Influence of Green Tea Polyphenol in Rats with Arginine-Induced Renal Failure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 51, n° 8, pp. 2421-2425. DOI 10.1021/jf021046+.
- YOUSEFI GHALE-SALIMI, M., EIDI, M., GHAEMI, N. et KHAVARI-NEJAD, R A., 2018a. Antiuro lithiatic effect of the taraxasterol on ethylene glycol induced kidney calculi in male rats. *Urolithiasis*. Vol. 46, n° 5, pp. 419-428. DOI 10.1007/s00240-017-1023-9.
- YOUSEFI GHALE-SALIMI, M., EIDI, M., GHAEMI, N. et KHAVARI-NEJAD, R A., 2018b. Inhibitory effects of taraxasterol and aqueous extract of *Taraxacum officinale* on calcium oxalate crystallization: *in vitro* study. *Renal Failure*. Vol. 40, n° 1, pp. 298-305. DOI 10.1080/0886022X.2018.1455595.

YULIANA, N., KHATIB, A., LINK-STRUENSEE, A., IJZERMAN, A., RUNGKAT-ZAKARIA, F., CHOI, Y. et VERPOORTE, R., 2009. Adenosine A₁ Receptor Binding Activity of Methoxy Flavonoids from *Orthosiphon stamineus*. *Planta Medica*. Vol. 75, n° 02, pp. 132-136. DOI 10.1055/s-0028-1088379.

ZHANG, H., LI, N., LI, K. et LI, P., 2014. Protective effect of *Urtica dioica* methanol extract against experimentally induced urinary calculi in rats. *Molecular Medicine Reports*. Vol. 10, n° 6, pp. 3157-3162. DOI 10.3892/mmr.2014.2610.

ZHONG, Y-S., YU, C-H., YING, H-Z., WANG, Z-Y. et CAI, H-F., 2012. Prophylactic effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts on experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 144, n° 3, pp. 761-767. DOI 10.1016/j.jep.2012.09.052.

TITRE : Intérêts des plantes contenant des polyphénols dans les troubles rénaux et urinaires, chez les animaux.

RÉSUMÉ :

Les polyphénols font l'objet d'un intérêt grandissant dans les domaines de l'agroalimentaire, de la pharmacologie et, en particulier, en phytothérapie. L'objectif de ce travail est d'effectuer une synthèse sur les plantes contenant des polyphénols et d'intérêt en phytothérapie pour le traitement des troubles rénaux et urinaires en médecine vétérinaire. Ce travail est scindé en trois parties, une première visant à présenter les polyphénols et leur intérêt en phytothérapie vétérinaire, une deuxième partie correspondant à une monographie des principales plantes qui contiennent des polyphénols d'intérêt pour le rein (orthosiphon, tribule terrestre, pissenlit, lespédeza, ortie) et pour le système urinaire (busserole, canneberge, reine des prés, solidage). La dernière partie présente les différentes applications en médecine vétérinaire, les formes galéniques disponibles, les posologies, les contre-indications, les associations possibles, ainsi que des exemples de schémas thérapeutiques.

MOTS CLÉS : phytothérapie, polyphénols, uro-néphrologie, orthosiphon *Orthosiphon stamineus*, tribulus *Tribulus terrestris*, pissenlit *Taraxacum officinale*, lespedeza *Lespedeza capitata*, ortie dioïque *Urtica dioica*, busserole *Arctostaphylos uva ursi*, canneberge *Vaccinium macrocarpon*, reine des prés *Filipendula ulmaria*, solidage *Solidago virga aurea*.

TITLE : Interests of plants containing polyphenols in renal and urinary disorders, in animals.

ABSTRACT :

Polyphenols are the subject of a growing interest in the fields of food processing, pharmacology and particularly in herbal medicine. The objective of this thesis is to carry out a synthesis on plants containing polyphenols, of interest in phytotherapy for the treatment of renal and urinary disorders in veterinary medicine. This work is divided into three parts, a first aiming to present polyphenols and their interest in veterinary herbal medicine, a second part corresponding to a monograph of the main plants which contain polyphenols of interest for the kidney (orthosiphon, tribulus, dandelion, lespedeza, nettle) and for the urinary system (bearberry, cranberry, meadowsweet, goldenrod). The last part presents the different applications in veterinary medicine, the galenic forms available, the dosages, the contraindications, the possible combinations, as well as examples of therapeutic regimens.

KEY WORDS : herbal medicine, polyphenols, uro-nephrology, java tea *Orthosiphon stamineus*, tribulus *Tribulus terrestris*, dandelion *Taraxacum officinale*, lespedeza *Lespedeza capitata*, nettle *Urtica dioica*, bearberry *Arctostaphylos uva ursi*, cranberry *Vaccinium macrocarpon*, meadowsweet *Filipendula ulmaria*, goldenrod *Solidago virga aurea*.