



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABD EL HAMID IBN BADIS MOSTAGANEM
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE



DEPARTEMENT DE SCIENCES ALIMENTAIRES
THESE DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle (Doctorat LMD)
Domaine : Sciences de la Nature & de la Vie
Filière : Sciences alimentaires
Spécialité : Physiologie de la nutrition et santé

THEME

Exploration de l'effet de l'ortie sur l'hypertrophie de la prostate

Présentée par :

BOUGUEROUA Karima

Soutenue le 02/05/2024 devant le jury :

Président :	Pr. KEDDARI Soumia	Université de Mostaganem
Directeur de Thèse :	Pr. BOUFADI Mokhtaria Yasmina	Université de Mostaganem
Examineur :	Dr. BENBOUZIANE Bouasria	Université de Mostaganem
Examineur :	Pr. AZOUAOU Leila	Université Alger 1
Examineur :	Pr. MEZIANI Samira	Université Sidi Bel Abbas

Année universitaire 2023-2024

Dédicaces

À mes **chers parents**, qui ont été mes piliers inébranlables tout au long de cette aventure scientifique, je dédie ce travail avec une profonde affection. Votre soutien indéfectible, votre amour et vos encouragements ont été ma source d'inspiration constante.

À mes **sœurs et à mon frère** bien-aimé, je vous offre ce travail en reconnaissance de votre présence précieuse dans ma vie. Votre soutien moral et votre enthousiasme ont illuminé chacune de mes journées.

À mon amie **Farah.T**, Docteur en Pharmacie, dont l'expertise et les conseils avisés ont contribué à enrichir mon travail, je vous adresse une dédicace spéciale. Votre amitié et votre soutien professionnel ont été d'une inestimable valeur.

À mon amie **Wafa.S**, enseignante de physique, dont la perspicacité et la sagesse m'ont toujours guidé, je dédie également ce travail. Votre amitié et votre inspiration intellectuelle ont été des atouts précieux dans mon parcours.

À mes collègues et amies de laboratoire **Amina.D** et **Djahira.H**, ce fut un réel plaisir de passer ces années en leur compagnie, votre soutien, amour et votre aide m'ont donné force et encouragement.

En dédiant ce travail à ma famille et à mes amis, je célèbre l'amour, le soutien et l'amitié qui ont nourri mon cheminement académique. Votre présence dans ma vie est un cadeau précieux que je chéris profondément.

KB

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers Dieu le Tout-Puissant et Miséricordieux pour m'avoir octroyé la santé et la détermination nécessaires pour entreprendre et mener à bien ce modeste travail de recherche.

*Mes remerciements les plus sincères vont à ma Directrice de thèse, **Pr. Mokhtaria Yasmîna BOUFADI**, dont l'encadrement exceptionnel a été un pilier essentiel dans la réalisation de cette thèse. Je lui suis reconnaissante pour la qualité de son mentorat, sa patience inépuisable, sa rigueur académique, ainsi que pour sa disponibilité tout au long de cette aventure intellectuelle. Son expertise a illuminé chacune des étapes de ce travail.*

*Je souhaite également exprimer ma profonde reconnaissance envers la **Pr. Soumia KEDDARI**, d'avoir accepté de présider mon jury de soutenance ; qu'il trouve ici l'expression de mes plus vifs remerciements.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au **Dr. Bouasria BENBOUZIANE**, maître de conférences « A » à l'université de Mostaganem, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Je tiens également à adresser mes vifs remerciements au **Pr. Leïla AZOUAOU**, Professeure à l'Université d'Alger I, d'avoir bien voulu examiner cette thèse et de faire partie de mon jury. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.*

*Je remercie également **Pr. Samira MEZIANI**, professeur à l'Université de Sidi Bel Abbès, d'avoir aimablement accepté d'apporter ses critiques à ce travail.*

*Un sincère merci est adressé aux distingués **Pr. Batoul LATRECHE**, professeur d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital de Beni Messous, pour sa précieuse collaboration lors de nos travaux en histologie au CHU.*

*Je suis également infiniment reconnaissante envers le **Dr. Ramzi CHAUCHE** et le **Dr. Adel Mohamed MESBAH** Urologues, dont les précieuses informations ont été cruciales pour l'enrichissement de cette thèse.*

*Je tiens à exprimer ma sincère gratitude, au **Dr. Miguel GUERRERO GONZALEZ** de l'école nationale des sciences biologiques de l'institut polytechnique national de Mexico pour son engagement exceptionnel et sa précieuse contribution à ma formation en docking moléculaire tout au long de la réalisation de cette thèse.*

*Je tiens également à exprimer ma gratitude envers **Dr. Régis DANIEL** du Laboratoire d'Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (LAMBE) de l'Université d'Evry-Val-d'Essonne, en France, pour son accueil chaleureux lors de mon stage au sein de son laboratoire.*

Mes profonds remerciements vont également à tous les enseignants de la faculté SNV qui m'ont aidé de près ou de loin.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude envers tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de cette thèse. Votre soutien a été d'une importance capitale, et je vous en suis infiniment reconnaissant.

Résumé

L'*Urtica dioica* Linn., plante médicinale traditionnelle aux vertus thérapeutiques reconnues, suscite actuellement un intérêt dans le traitement des symptômes urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), même si ses mécanismes d'action ne sont pas clairement établis.

Cette étude a fait objet d'explorer l'effet de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) sur le stress oxydatif et l'obstruction urinaire. L'approche méthodologique intègre des analyses chromatographique avec GC/MS, ensuite examens biochimiques et histopathologiques des tissus prostatiques, rénaux, vésicaux et des vésicules séminales. Des techniques computationnelles avancées d'intelligence artificielle, telles que le docking moléculaire, ainsi que des méthodes ADMETox, ont été déployées pour élucider l'impact global de l'UDEE dans le contexte du traitement de l'HBP. Des modèles animaux, constitués de rats Wistar soumis à une induction d'HBP par administration de testostérone, ont été utilisés. L'administration orale quotidienne d'UDEE pendant quatre semaines et a été comparée à celle du finastéride, un traitement couramment prescrit pour l'HBP.

Les résultats obtenus ont révélé une régression significative de l'hypertrophie prostatique sous l'effet de l'UDEE, accompagnée d'améliorations substantielles tant au niveau biochimique qu'histopathologique. Une régulation remarquable des niveaux d'activité antioxydante au sein de la prostate a également été observée. L'analyse approfondie par GCMS de l'UDEE avec le docking moléculaire ont mis en lumière des composants capables d'inhiber les enzymes responsables de la croissance excessive de la prostate.

Cette recherche offre des perspectives cruciales sur l'emploi de l'UDEE pour traiter l'HBP, mettant en avant son efficacité et sa sécurité comparativement au finastéride, et ce, sans effets indésirables. Ces résultats suggèrent avec éloquence que l'UDEE pourrait constituer une alternative prometteuse dans l'arsenal thérapeutique contre l'HBP.

Mots clés : hypertrophie bénigne de la prostate, *Urtica dioica*, finastéride, obstruction urinaire, docking moléculaire.

Abstract

Urtica dioica Linn. a traditional medicinal plant with recognized therapeutic properties, is currently garnering interest in the treatment of urinary symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH), although its mechanisms of action are not clearly established. BPH is a common condition in elderly men characterized by prostate enlargement leading to obstructive symptoms.

This thesis aims to explore the effect of the etheric extract of *Urtica dioica* roots (UDEE) on oxidative stress and urinary obstruction. The methodological approach integrates biochemical and histopathological examinations of prostatic, renal, vesical, and seminal vesicle tissues. Advanced computational techniques of artificial intelligence, such as molecular docking, along with ADMETox methods, were deployed to elucidate the overall impact of UDEE in the context of BPH treatment. Animal models, consisting of Wistar rats subjected to BPH induction by testosterone administration, were used. Daily oral administration of UDEE for four weeks and was compared to finasteride, a commonly prescribed treatment for BPH.

The obtained results revealed a significant regression of prostatic hypertrophy under the influence of UDEE, accompanied by substantial improvements both at the biochemical and histopathological levels. Remarkable regulation of antioxidant activity levels within the prostate was also observed. In-depth analysis by GCMS of UDEE with molecular docking highlighted components capable of inhibiting enzymes responsible for excessive prostate growth.

This research provides crucial insights into the use of UDEE to treat BPH, emphasizing its efficacy and safety compared to finasteride, without adverse effects. These results eloquently suggest that UDEE could be a promising alternative in the therapeutic arsenal against BPH.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; *Urtica dioica*; finasteride; urine obstruction; molecular docking.

ملخص

القراص (*Urtica dioica*) هو نبات بري صحي اعتمد منذ القدم في الطب التقليدي ، وله عدة خصائص علاجية. في الوقت الحاضر ، يتم استخدام مستخلصات *Urtica dioica* على نطاق واسع لعلاج الأعراض البولية المرتبطة بتضخم البروستات الحميدة ، بالرغم من أن آليات عملها غير واضحة. وللعلم أن تضخم البروستات الحميدة هي حالة شائعة عند الرجال المسنين. يسبب هذا التضخم التهابات تؤدي إلى انسدادات بولية.

تهدف هذه الرسالة إلى دراسة تأثير مستخلص جذور القراص (*Urtica dioica*) على توتر الأوكسدة للغدة البروستاتية وانسداد البول ، باستخدام الفحوصات البيوكيماوية والنسجية للبروستات والكلية والمثانة والحوصلات المنوية ، بالإضافة إلى طرق حوسبية متقدمة للذكاء الاصطناعي ، المحاكاة و ADMETox لتوضيح التأثير الشامل لـ UDEE في علاج تضخم البروستات الحميدة. قمنا من خلال حقن التستوستيرون لفئران ويستار بإحداث تضخم البروستات الحميدة ، وتم إعطاء UDEE كعلاج عن طريق الفم يومياً لمدة أربع أسابيع ، وتمت مقارنة آثاره بالفيناستريد ، العلاج الشائع المستخدم لتضخم البروستات الحميدة. أظهرت النتائج أن علاج UDEE أدى إلى تراجع كبير لتضخم البروستات ، بالإضافة إلى تحسين الخصائص البيو كيميائية والنسجية. علاوة على ذلك ، لوحظ تنظيم ملحوظ لمستويات النشاط المضاد للأوكسدة داخل البروستات. كما كشف تحليل GCMS المركبات الموجودة في لـ UDEE مع التحام الجزيئات أن بعض مكونات تعمل عن طريق تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن نمو البروستات المفرط.

يقدم هذا العمل نظرة قيمة حول علاج تضخم البروستات الحميدة باستخدام جذور القراص (*Urtica dioica*) مما يوضح فعاليته وسلامته مقارنةً بالفيناستريد دون آثار جانبية. تشير هذه النتائج إلى أن UDEE يمكن أن يكون بديلاً واعداً في علاج تضخم البروستات الحميدة .

الكلمات المفتاحية: تضخم البروستات الحميدة ، القراص *Urtica dioica* ، فيناستريد ، انسداد البول ، التحام الجزيئات.

Liste des communications

Liste des communications

- **Karima BOUGUEROUA**, Amina DOUBBI BOUNOUA, Mokhetaria Yasmina BOUFADI, Batoul LATRECHE, Adel MESBAH, (2022). Effet antiprolifératif de l'extrait de racine d'ortie (*Urtica dioica*) sur l'hyperplasie de la prostate induite par testostérone propionate chez les rat wistar. 1ères Journées Internationales des Sciences de la Nature et de la Vie. 01-02 Mars 2022, Ecole Normale Supérieure d'Ouargla- Algérie.
- **Karima BOUGUEROUA**, Amina DOUBBI BOUNOUA, Mokhetaria Yasmina BOUFADI, Batoul LATRECHE, (2021). Effet antiprolifératif d'un extrait des racines d'ortie (*Urtica dioica*) sur l'hyperplasie de la prostate chez le rat wistar. 10^{èmes} Journées de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Mostaganem. 16-17 et 18 Novembre 2021, Mostaganem- Algérie.
- **Karima BOUGUEROUA**, Mokhetaria Yasmina BOUFADI, Amina DOUBBI BOUNOUA, Batoul LATRECHE, (2021). L'effet de l'extrait de racine d'*Urtica dioica* sur l'hyperplasie bénigne de la prostate induite par la testostérone chez les rats. 1^{er} Séminaire National des Plantes Aromatiques et Médicinales de l'Est Algérien (SNPAMEA-1). 14-15 Septembre 2021, École normale supérieure d'enseignement technologique, département des sciences naturelles, Skikda- Algérie.
- Amina DOUBBI BOUNOUA, Mokhetaria Yasmina BOUFADI, **Karima BOUGUEROUA**, (2021). Effet thérapeutique d'un hydrogel à base de chitosane B sur la régénération in vivo du tissu cutané d'invertébrés marins. deuxième Journée D'Etude Sur L'Evaluation Et La Valorisation Des Ressources Marines Littorales (JEEVRML-2). 08 Juin 2021, Mostaganem- Algérie.

Liste des Tableaux

Liste des Tableaux

<u>Tableau 1</u> : symptomes bas appareil urinaire d'hyperplasie benigne de la prostate (sbau) (langan, 2019)	7
<u>Tableau 2</u> : les inhibiteurs de la 5-alpha reductase (5-ari) (roehrborn, 2011).....	9
<u>Tableau 3</u> : caracteristiques des patients et traitement (luciani et al., 2022).....	12
<u>Tableau 4</u> : position systematique de l'espece <i>urtica dioica l.</i> (ghedira et al., 2009).....	15
<u>Tableau 5</u> : composition nutritionnelle d' <i>urtica dioica l.</i> (bhusal et al., 2022)	19
<u>Tableau 6</u> : les noms des composes bioactifs presents dans les feuilles, les racines et les graines d'ortie. (bhusal et al., 2022).....	21
<u>Tableau 7</u> : comparaison entre le foin et l'ortie (dhouibi et al., 2020).....	21
<u>Tableau 8</u> : potentiels et produits fabriques a partir d' <i>urtica dioica l.</i> (viotti et al., 2022).....	23
<u>Tableau 9</u> : composition chimique de l'extrait etherique des racines d' <i>urtica dioica</i> (udee) ..	47
<u>Tableau 10</u> : les effets de l'udee sur le poids et l'index prostatique.....	49
<u>Tableau 11</u> : les volumes urinaires moyens (exprimes en ml/24h) mesures chez les wistar albinos.	52
<u>Tableau 12</u> : pourcentage d'obstruction urinaire	52
<u>Tableau 13</u> : dimensions du grid boxq.....	66
<u>Tableau 14</u> : les energies d'interaction des composants chimiques determinees par spectrometrie de masse de l'extrait d' <i>urtica dioica</i> , obtenues a partir de l'etude de docking moleculaire avec les enzymes cibles 5 α -reductase humaine (pdb id : 7bw1).	67
<u>Tableau 15</u> : energies d'interaction du finasteride avec la 5 α -reductase humaine (pdb id : 7bw1)	68
<u>Tableau 16</u> : caracteristiques des interactions moleculaires entre des ligands et la 5 α -reductase humaine (pdb id : 7bw1).	69
<u>Tableau 17</u> : diagrammes d'interaction 2d et 3d des ligands avec le site actif de la 5 α -reductase humaine (pdb id : 7bw1).	71
<u>Tableau 18</u> : proprietes physico-chimiques des ligands.....	74
<u>Tableau 19</u> : proprietes pharmacocinetiques des ligands.....	76
<u>Tableau 20</u> : conformite des ligands aux regles de prediction de la qualite medicinale et de la biodisponibilite.....	77
<u>Tableau 21</u> : évaluation de la toxicite des ligands	80

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : representation schematique de l'emplacement de la prostate ;.....	4
Figure 2 : macroscopie d'une piece de prostatectomie par le dr. Mohamed adel mesbah, faculte de medecine universite d'alger1.	6
Figure 3 : écoulement urinaire normal vs. Obstruction due a l'hypertrophie benigne de la prostate (hbp).	7
Figure 4 : l'interrelation complexe entre hbp, luts (sbau) et bpo (roehrborn, 2011).....	8
Figure 5 : piece d'adenectomies prostatique par le dr. Mohamed adel mesbah, urologue, faculte de medecine universite d'alger1.	11
Figure 6 : mecanismes de developpement pathologiques de l'hyperplasie benigne de prostate (hbp) par l'inflammation et le stress oxydatif. (mitsunari et al., 2021).....	14
Figure 7 : fibre d'ortie	22
Figure 8 : <i>urtica dioica</i> ; (a) site de collecte ; (b) racines seches d' <i>urtica dioica</i>	24
Figure 9 : (a) processus d'extraction d'udee ; (b) systeme d'extraction soxhlet.	25
Figure 10 : (a) l'injection cutanee de la testosterone propionate (b) gavage d'un rat.	26
Figure 11 : la structure cristalline de l'enzyme cible ; steroïde 5-alpha-reductase (7bw1) ; ..	32
Figure 12 : l'enzyme cible ; steroïde 5-alpha-reductase (7bw1) preparee.	33
Figure 13 : dessin des ligands avec logiciel acd/chemsketch.....	34
Figure 14 : logiciel chem3d ultra 8.0.	34
Figure 15 : exemple d'un ligand prepare et optimise.	35
Figure 16 : choix du grid box	36
Figure 17 : le fichier de configuration.....	36
Figure 18 : invite de commande (cmd) ; docking par autodock vina.....	37
Figure 19 : les etapes du docking moleculaire.	39
Figure 20 : serveur swissadme	41
Figure 21 : serveur pkcsm	42
Figure 22 : serveur admetsar 2.0.	44
Figure 23 : effet d'udee sur l'hypertrophie benigne de la prostate a) image representative montrant les changements de la prostate de chaque groupe ; v= vessie, pv= prostate ventrale, vs=vesicule seminale, u=uretre.	49
Figure 24 : index prostatique. Les donnees sont exprimees en et moyen.	50
Figure 25 : effet du traitement par udee sur le testosterone serique.....	54
Figure 26 : effet du traitement par udee sur l'antigene prostatique specifique (psa).	56

Figure 27 : effet du traitement par udee sur le stress oxydatif des tissus prostatiques chez les rats atteints d'hbp : concentration de malondialdehyde (mda) prostatique.	57
Figure 28 : effet du traitement par udee sur le stress oxydatif des tissus prostatiques chez les rats atteints d'hbp : a) concentration de glutathion reduit (gsh) prostatique, b) activite du superoxyde dismutase (sod), c) activite de la catalase (cat) prostatique.....	58
Figure 29 : images representatives et sections histologiques des prostates des rats des differents groupes. (grossissement 200x, 400x).....	60
Figure 30 : sections histologiques des vessies des rats des differents groupes. (grossissement 200x,400x)	62
Figure 31 : images representatives et sections histologiques des reins des rats des differents groupes. (grossissement 100x ,200x,400x).....	64
Figure 32 : sections histologiques des vesicules seminales des rats des differents groupes. (grossissement 200x,400x).....	65
Figure 33 : diagrammes d'interaction 2d et 3d du finasteride avec le site actif de la 5 α -reductase humaine (pdb id: 7bw1)	72
Figure 34 : radars de biodisponibilite des ligands predits par swissadme ; a : acide cis-9-octadecenoïque ;b : acide 9,12 octadecadienoïque ; c : 7,9-di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one; d: beta-sitosterol ; e : (14 β)-pregnane ; f : finasteride.	79

Liste des abréviations

Liste des abréviations

5-ARI : Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

7BW1 : Structure de la 5 α -réductase 2 stéroïdienne humaine

Å : Ångström

ADMEtox : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité.

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADT : Thérapies par déprivation d'androgène

Ala : Alanine

ANOVA : Analyse de la variance

Arg: Arginine

Asn: Asparagine

BBB : Barrière hémato-encéphalique

BOO : Obstruction de la sortie de la vessie

CAT : Catalase

Cmd : Invite de commandes

Csp3 : Fraction de carbones avec l'hybridation sp³.

CYP1A2: Cytochrome P450 1A2

CYP2C19: Cytochrome P450 2C19

CYP2C9: Cytochrome P450 2C9

CYP2D6: Cytochrome P450 2D6

CYP3A4: cytochrome P450 3A4

Cys : Cystéine

DHT : Dihydrotestostérone

DRE : Toucher rectal

DTNB : Acide dithionitrobenzoïque 5-5'

EC50 : Concentration efficace médiane

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

ELFA : Dosage par fluorescence liée à une enzyme

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

Gln : Glutamine

Glu : Acide glutamique

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate

HCl : Chlorure d'hydrogène

HERG : Gène humain lié à l'éther-a-go-go

His : Histidine

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

Ile : Isoleucine

IP: Index prostatique

JAK/STAT: Janus kinase/signal transducer and activator of transcription

Kcal: Kilocalorie

kPa: Kilopascals

kV: Kilovolt

LD₅₀ : Dose létale médiane

Leu : Leucine

MDA : Malondialdéhyde

Met : Méthionine

NBT : Nitrobleu de tétrazolium

O₂ : Dioxygène

OCT2 : Transporteurs de cations organiques 2

ONAB : Office national des aliments de bétails

PDB : Banque de données des protéines

P-gp : Glycoprotéine P.

Phe : Phénylalanine

PMSF : Fluorure de phénylméthylsulfonyl

PSA : Antigène Spécifique de la Prostate

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

RTUP : Résection transurétrale de la prostate

SBAU : Symptômes du bas appareil urinaire

SDS : Dodécylsulfate de sodium

Ser : Sérine

SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry System.

SOD : Superoxydes dismutases

TBA : Acide thiobarbiturique

TCA : Acide trichloracétique

TD50 : Dose toxique médiane

TNB : Acide 2-nitro5-thiobenzoïque

TPSA : Topological Surface Area

TR : Temps de rétention

Trp : Tryptophane

Tyr : Tyrosine

UDEE : l'extrait éthérique des racines *d'Urtica dioica*

V/V : Volume / Volume

Val : Valine

Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des communications	
Liste des Tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Chapitre I : L'hypertrophie bénigne de la prostate et l'ortie	
I.1. La prostate.....	4
I.2. Principales pathologies liées à la prostate	5
I.2.1. Prostatite.....	5
I.2.2. Cancer de la prostate	5
I.2.3. L'hypertrophie bénigne de la prostate.....	6
I.2.3.1. Physiopathologie de l'HBP	6
I.2.3.2. Symptomatologie de l'HBP	7
I.2.3.3. Traitement pharmacologique d'HBP	8
I.2.3.4. Traitement chirurgical.....	10
I.2.3.5. Phytothérapie et traitement de l'HBP	11
I.2.4. Le stress oxydatif et le développement de l'HBP	13
I.3. La grande ortie : (<i>Urtica dioica</i> L. 1753).....	14
I.3.1. Description de la plante.....	14
I.3.3. Distribution géographique.....	15
I.3.4. Diverses utilisations d' <i>Urtica dioica</i>	16
I.3.4.1 Propriétés thérapeutiques	16
I.3.4.2 Usage alimentaire et valeur nutritionnelle de l'ortie.....	19
I.3.4.3 Usage agricole et ortie de jardinage	21
I.3.4.4 Usage industrielle et domestique d' <i>Urtica dioica</i>	22
Chapitre II : Matériel et méthodes	
II.1. Matériel végétal	24
II.1.1. Préparation de l'extrait éthérique d' <i>Urtica dioica</i> (UDEE)	24
II.1.2. Identification chimique de l'extrait éthérique des racines d' <i>Urtica dioica</i> (UDEE) par la GC-MS	25

II.2. Matériel Animal.....	25
II.2.1. Choix d'animal et phase d'adaptation	25
II.2.2. Induction de l'hypertrophie bénigne de prostate, choix de doses et conception expérimentale	26
II.2.3. Mesure du volume urinaire.....	27
II.2.4. Poids corporel et poids d'organes ciblés.....	27
II.2.5. Dosage des paramètres biochimiques	27
II.2.5.1. Le dosage de la testostérone	27
II.2.5.2. Le dosage de l'antigène prostatique spécifique PSA.....	27
II.2.6. Détermination du statut antioxydant.....	28
II.2.6.1. Dosage de la peroxydation lipidique (malondialdéhyde MDA)	28
II.2.6.2. Dosage de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)	28
II.2.6.3. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)	29
II.2.6.4. Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GSH)	30
II.2.8. L'étude histologique	30
II.2.8.1. Fixation et incubation	30
II.2.8.2. Enrobage et confection des coupes	31
II.2.8.3. Coloration et montage des coupes	31
II.2.8.4. Observation microscopique	32
II.3. L'étude <i>in silico</i>	32
II.3.1. Docking moléculaire.....	32
II.3.1.1 Préparation de la Cible.....	32
II.3.1.2 Préparation des ligands	33
II.3.1.3 Définir le site actif ou Grid Box	35
II.3.2. Prédiction ADMETox.....	39
II.3.2.2. AdmetSAR (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity structure-activity relationship).....	42
II.4. Analyse statistique	45

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Identification des composés d'extrait éthérique d' <i>Urtica dioica</i>	46
III.2. Détermination du poids corporel, du poids prostatique, de la taille et de l'index prostatique	48
III.3. Volume et obstruction urinaire.....	51
III.4. Mesure de la concentration sérique de testostérone	53
III.5. Mesure de l'antigène prostatique spécifique PSA.....	55
III.6. Effet de l'UDEE sur le statut antioxydant (MDA, SOD, CAT, GSH prostatiques).....	57
III.7. Examens histologiques	59

III.7.1. Histopathologie de la prostate	59
III.7.2. Histopathologie de la vessie	61
III.7.3. Histopathologie des reins	63
III.7.4. Histopathologie des vésicules séminales	63
III.8. Analyse <i>in silico</i>	66
III.8.1 Dimension du Grid box	66
III.8.2 Résultats du docking moléculaire.....	66
III.8.3 Prédiction des Propriétés ADMETox	73
III.8.3.1 Propriétés physico-chimiques par SwissADME.....	73
III.8.3.2 Propriétés Pharmacocinétique par SwissADME et pkCSM.....	74
III.8.3.3 Druglikeness des ligands par SwissADME.....	76
III.8.3.4 Prédiction de la toxicité	78
Conclusion et perspectives	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83
Annexes	
Publication	

INTRODUCTION

Introduction

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou adénome prostatique est une affection courante caractérisée cliniquement par une hypertrophie de la prostate qui cause des symptômes obstructifs chez les hommes âgés (Bostwick, 1996). Les principaux symptômes cliniques touchant les personnes de plus de 40 ans (Yue et al., 2019).

Des études d'histopathologie de la prostate dans des échantillons d'autopsie ont montré que le nombre d'hommes ayant reçu un diagnostic histologique d'HBP augmente chaque année de 41 à 90 %, et 50 % des hommes âgés de 51 à 60 ans présentent des caractéristiques pathologiques compatibles avec l'HBP (Yue et al., 2019).

La physiopathologie et l'étiologie de l'hypertrophie bénigne de prostate ne sont pas bien connues. Plusieurs paramètres, dont l'inflammation, les hormones et les facteurs alimentaires, sont considérés comme jouant un rôle dans le développement de de cette pathologie (Devlin et al., 2021).

De nombreuses études ont montré des niveaux accrus de stress oxydatif chez les patients atteints d'HBP (Vital et al., 2016 ; Minciullo et al., 2015), mais on ne sait pas si le stress oxydatif cause réellement l'HBP. Une étude menée auprès de patients algériens confirme que l'hypertrophie bénigne de la prostate est associée à une altération de l'état oxydatif résultant d'une augmentation des niveaux de malondialdéhyde (MDA) et d'une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (GSH, SOD) (Zabaiou et al., 2016).

Le traitement en vigueur demeure inchangé depuis de nombreuses années, en dépit d'une compréhension incomplète du mécanisme sous-jacent de la maladie et d'une prolongation substantielle des délais d'observation des bénéfices cliniques. Étant donné que cette pathologie est susceptible d'imposer un fardeau considérable tant aux individus qu'aux systèmes de santé à l'avenir, il devient impératif de mener de nouvelles investigations visant à élucider les déterminants de cette affection prévalente, en vue d'identifier des voies de traitement novatrices.

Les produits extraits de plantes sont considérés comme une excellente source de plusieurs éléments nutritifs. L'utilisation des plantes médicinales occupe une place importante dans la médecine traditionnelle algérienne et continue d'être très active, en particulier parmi les populations.

Les orties sont très abondantes en Algérie ; La Grande ortie (*Urtica dioica* L.) encore appelée ortie dioïque est commune dans tout le Nord et surtout dans la Tel algérienne (Beloued, 2005), *Urtica urens*, *Urtica dioica* et *Urtica membranacea*. Ils ont été utilisés en médecine pour produire des ruches, comme antihémorragiques, galactagogues, (Battandier, 1889).

L'ortie (les racines séchées d'*Urtica dioica*) est l'une des agents thérapeutiques les plus répandues dans le monde. Les effets médicaux potentiels d'*Urtica dioica* ont été liés à ses activités anti-oxydantes, antivirales, anti-inflammatoires et immunomodulatrices (Dhouibi et al., 2020).

De nombreuses études attestent de la capacité de certains composants chimiques extraits d'*Urtica dioica* à entraver certains processus physiopathologiques liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Nahata et Dixit (2012) ont montré que les extraits racinaires d'*Urtica dioica*, ainsi que l'extrait éthanolique d'*Urtica dioica* ont une activité inhibitrice notable de la 5- α réductase. Ces extraits renferment plusieurs composants actifs, dont le β -sitostérol et la scopoletine.

Actuellement, l'identification précise des composants préférentiels, des dosages optimaux pour chaque type d'extrait, ainsi que la durée de traitement optimale restent des aspects non déterminés. La recherche n'a pas encore établi de directives claires concernant le choix des composants spécifiques. De plus, l'orientation récente des travaux de recherche semble privilégier l'étude des synergies phytothérapeutiques, telles que les associations d'ortie avec le palmier nain, l'ortie avec la prune d'Afrique, plutôt que de se concentrer sur l'approfondissement des connaissances propres à chaque plante prise individuellement.

Étant donné que l'hypertrophie bénigne de prostate, est attribuée à l'accroissement des taux de prolifération des cellules épithéliales et stromales de la prostate, ainsi qu'au stress oxydatif, la présente étude explore le potentiel inhibiteur de l'extrait racinaire d'*Urtica dioica* sur le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate Cette hypothèse repose sur la capacité présumée de l'extrait à entraver la prolifération cellulaire prostatique et à atténuer le stress oxydatif, offrant ainsi une protection aux organes urogénitaux tels que la vessie, les reins et les vésicules séminales.

La méthodologie adoptée a impliqué l'utilisation des rats Wistar auxquels de la testostérone propionate a été administrée pour induire le développement de l'HBP. L'effet de l'extrait

éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) a été comparé à celui du finastéride. Les paramètres évalués incluent la prolifération cellulaire et l'obstruction urinaire, avec des analyses histopathologiques approfondies des glandes prostatiques, des vessies, des reins et des tissus des vésicules séminales liés à la pathogenèse de l'HBP.

En parallèle, des études de docking moléculaire ont été menées pour éclairer les interactions moléculaires spécifiques. Une évaluation ADMETox a également été effectuée pour examiner la pharmacocinétique et la toxicité potentielle.

La structure de cette recherche se déploie en trois chapitres distincts. Le premier se consacre à une revue approfondie de la littérature sur l'HBP et l'*Urtica dioica*. Le deuxième expose en détail le matériel et les méthodes employés, notamment les analyses par GC-MS. Le troisième chapitre englobe les résultats obtenus et les discussions approfondies associées. Enfin, la conclusion résume de manière concise les découvertes clés et offre des perspectives pour les recherches futures dans ce domaine.

Chapitre I :
***L'hypertrophie bénigne
de la prostate et l'ortie***

Chapitre I : L'hypertrophie bénigne de la prostate et l'ortie

I.1. La prostate

La prostate est une glande génitale qui entoure la partie initiale de l'urètre chez l'homme, de taille d'un pois à la naissance, elle se développe rapidement à la puberté sous l'influence de l'hormone mâle, la testostérone. Elle atteint sa taille et sa forme normales, comparable à celle d'une châtaigne, chez l'homme de 20 ans où elle pèse environ 20 g pour un volume de 25 cm³, une hauteur de 3 cm et une largeur de 4 cm (Sauer et al., 2020). La prostate est une glande sexuelle dite "accessoire" ou "secondaire" (par opposition à la gonade, glande principale) mais indispensable à la reproduction. C'est une glande exocrine qui élabore une partie du sperme et participe à la physiologie du coït. C'est un organe hormonodépendant mais ce n'est pas une glande endocrine (aucune sécrétion interne n'a été mise en évidence) (fig. 1).

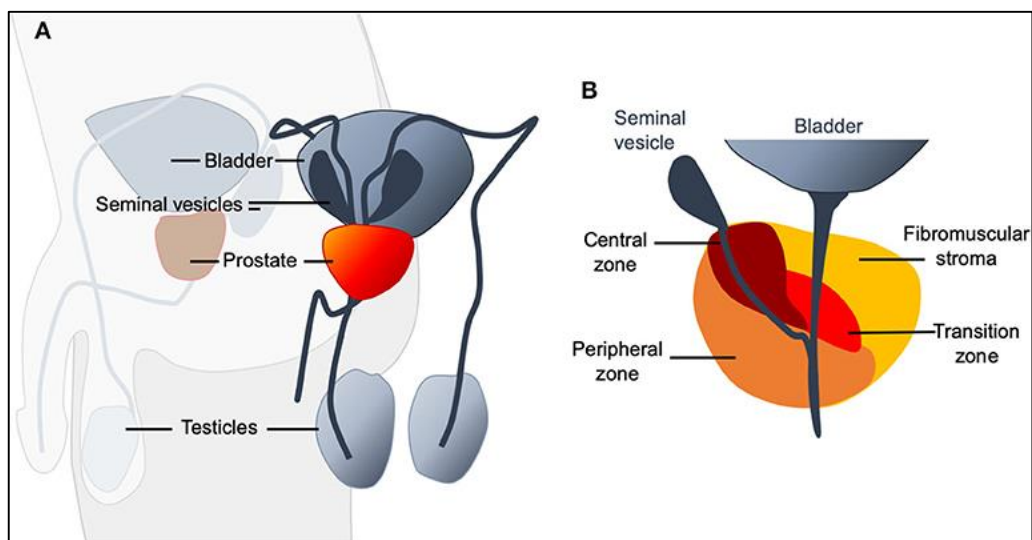


Figure 1: Représentation schématique de l'emplacement de la prostate ;

(A) Représentation schématique de l'emplacement de la prostate (en rouge) dans le système urogénital masculin (B) Quatre zones peuvent être distinguées dans la prostate : la zone antérieure ou stroma fibromusculaire, la zone périphérique, la zone centrale et la zone de transition. La zone antérieure est de nature fibromusculaire, une épaisse feuille de tissu conjonctif et musculaire compact qui couvre toute la surface antérieure de la prostate. (Sauer et al., 2020).

I.2. Principales pathologies liées à la prostate

Les maladies de la prostate les plus courantes et fréquentes en urologie sont l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), le cancer de la prostate et la prostatite (Xia et al., 2012).

I.2.1. Prostatite

La prostatite est une inflammation de la glande prostatique et, l'une des maladies urogénitales les plus courantes qui se manifeste principalement par des douleurs à l'hypogastre, au périnée, au scrotum, à l'urètre et au pénis, et même par une irritation de la vessie, ce qui affecte sérieusement la qualité de vie du patient (Krieger et al., 2008). La prostatite survient chez les hommes de tous âges, surtout chez les hommes jeunes et d'âge moyen (Drake et al., 2021). C'est la troisième maladie urinaire la plus fréquente chez les hommes (Khan et al., 2017). La prostatite est principalement divisée en prostatites bactériennes aiguës de classe I, prostatite bactérienne chronique de classe II, prostatite chronique de classe III/syndrome de douleur pelvienne chronique et prostatite inflammatoire asymptomatique de classe IV (Krieger et al., 1999).

I.2.2. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus souvent diagnostiqué chez les hommes dans le monde, après le cancer du poumon, et le troisième chez les hommes en Algérie. De nombreux patients atteints d'un cancer de la prostate en sont au stade précoce et ont un bon pronostic après plusieurs traitements, y compris la prostatectomie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et même la surveillance active (Fujita et al., 2019). Bien que les résultats cliniques soient excellents pour les patients atteints d'une maladie localisée, les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ont un pronostic médiocre, avec un taux de survie de 5 ans atteignant 30 %.

La thérapie de privation d'androgènes (ADT) a longtemps été le traitement de choix comme colonne vertébrale de toutes les autres thérapies, en réduisant les androgènes circulants aux niveaux de castration et en ralentissant la progression de la maladie. Malheureusement, ADT en tant qu'agent unique ne prévient pas toujours la progression de la maladie, et finalement le cancer de la prostate hormono-sensible développera une résistance, même à de faibles niveaux de testostérone et deviendra résistant à la castration du cancer de la prostate (Powers et al., 2020) (fig. 2).

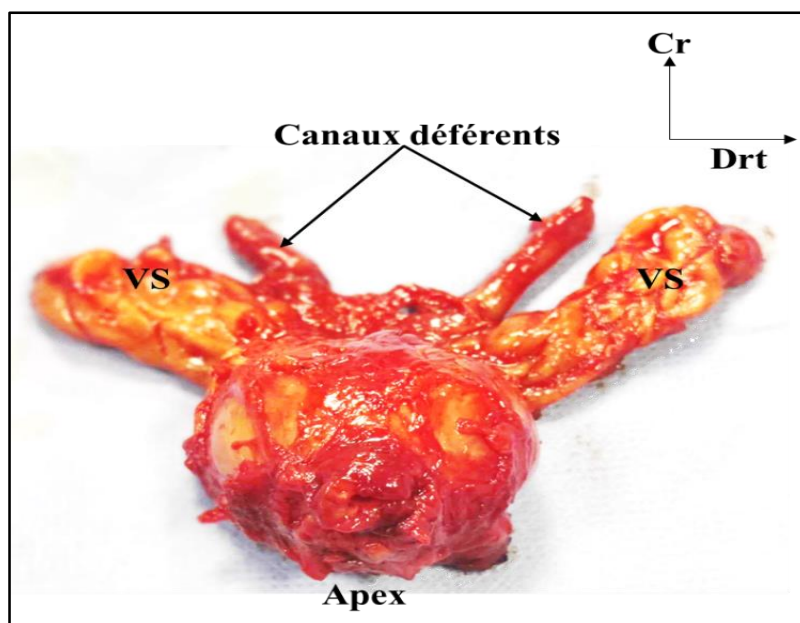


Figure 2 : Macroscopie d'une pièce de prostatectomie par le Dr. Mohamed Adel Mesbah, faculté de médecine Université d'Alger1.

I.2.3. L'hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est l'élargissement non malin de la prostate, est la tumeur bénigne la plus fréquente chez les hommes âgés de >60 ans. La maladie a des composantes stromales et glandulaires, qui affecte la zone de transition et les zones périurétrales plutôt que la zone périphérique (qui est couramment affectée par le cancer de la prostate) (Barry, 1990).

I.2.3.1. Physiopathologie de l'HBP

La pathogénie en est encore assez mystérieuse, sa physiopathologie fait intervenir plusieurs paramètres perturbant les fonctions et les interactions cellulaires. Ces paramètres sont :

- Les anomalies locales du système nerveux autonome ;
- Les fonctions endocrines prostatiques ;
- Les cellules neuroendocrines ;
- Les interactions entre stroma et épithélium ;
- Les anomalies épithéliales ;
- Le système immunitaire ;
- Les anomalies génétiques.

I.2.3.2. Symptomatologie de l'HBP

Les hommes présentant un HBP symptomatique peuvent présenter des symptômes obstructifs, des symptômes irritants ou une combinaison des deux (SBAU) (tableau 1).

Tableau 1 : Symptômes bas appareil urinaire d'hyperplasie bénigne de la prostate (SBAU) (Langan, 2019)

Symptômes bas appareil urinaire d'hyperplasie bénigne de la prostate (SBAU)	
Symptômes obstructifs	Symptômes d'irritation
Sensation de vidange incomplète de la vessie	Dysurie
Effort pour vider	Nycturie
Hésitation urinaire	Fréquence urinaire
Faible débit urinaire	Urgence urinaire

Ces symptômes évoluent et s'aggravent progressivement parallèlement au cours des trois stades physiopathologiques, pour aboutir à la phase terminale où la vessie est distendue et acontractile, et où la miction s'effectue alors par regorgement (fig. 3).

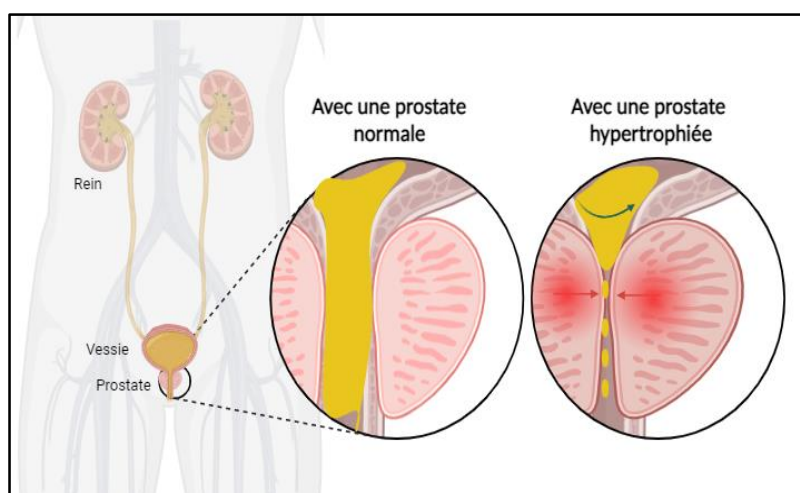


Figure 3 : Écoulement urinaire normal vs. Obstruction due à l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP).

Il n'existe pas de corrélation stricte entre le volume de l'HBP et l'incidence ou la sévérité des symptômes. De tous les hommes de plus de 40 ans, selon l'âge, environ 50 % développeront une hyperplasie histologique ou HBP ; de ces 50 % auront une SBAU gênante, qui peut également être causée par d'autres conditions ; certains développeront un élargissement important de la prostate (EP), qui ne peut exister que chez les hommes atteints d'HBP histologique ; certains développeront une obstruction de la sortie de la vessie (BOO), qui peut également provenir de causes autres que l'HBP et l'EP (Roehrborn, 2011) (fig. 4)

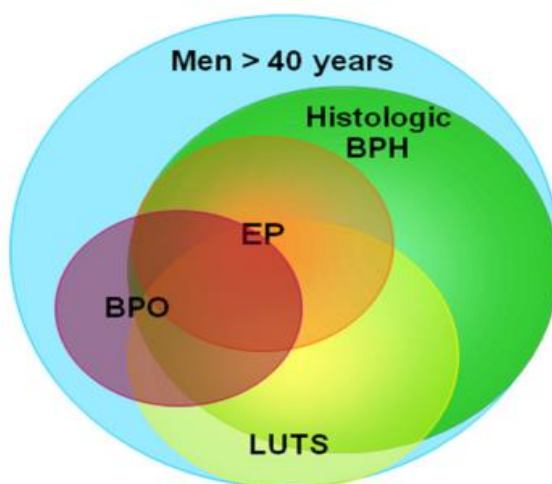


Figure 4 : L'interrelation complexe entre HBP, LUTS (SBAU) et BPO (Roehrborn, 2011).

I.2.3.3. Traitement pharmacologique d'HBP

Les hommes qui ont une SBAU modérée à sévère de HBP ou une SBAU légère jugée gênante par le patient peuvent se traiter par un traitement pharmacologique. Les 2 principales classes de médicaments pour l' HBP sont des inhibiteurs alpha-adrénergiques et les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (Langan, 2019). Les inhibiteurs de la phosphodiésterases de type 5 sont en cours d'évaluation pour atténuer les symptômes irritatifs.

- **Les alpha-bloquants**

Le muscle lisse de la prostate et du col de la vessie est sous le contrôle des nerfs alpha adrénergiques. La stimulation de ces fibres nerveuses sympathiques est associée à une contraction du muscle lisse et à une augmentation de l'obstruction urinaire dynamique

(Schwinn et Roehrborn, 2008). Les inhibiteurs alpha-adrénergiques (les alpha-bloquants) ont été mis au point à l'origine comme agents antihypertenseurs, mais sont tombés en disgrâce après que l'alpha bloquant « doxazosine » a été trouvée pour ses taux plus élevés d'accident vasculaire cérébral et d'événements cardiovasculaires combinés par rapport à un diurétique thiazidique (ALLHAT, 2000).

Cependant, leur utilité a bloqué les fibres sympathiques dans la prostate et la vessie et a amélioré les SBAU, et a conduit à leur utilisation généralisée pour cette indication. Les alpha-bloquants sont subdivisés en fonction de leur sélectivité pour les récepteurs alpha-adrénergiques situés dans les voies urinaires. Il ne semble pas y avoir de différence significative dans l'efficacité de ces agents (Djavan et Marberger, 1999). En moyenne, le soulagement des symptômes survient généralement dans la semaine suivant le début du traitement, mais peut prendre jusqu'à 4 semaines.

▪ Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Le tissu prostatique est stimulé par la testostérone et son métabolite en transformant en dihydrotestostérone DHT qui est produit par l'action de l'enzyme 5-alpha réductase. L'action des 5-ARI est de bloquer l'action de la 5-alpha réductase à l'avantage de réduire la stimulation du tissu prostatique par la réduction des niveaux de DHT tout en préservant les effets androgènes de la testostérone. Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase disponibles, le finastéride et le dutasteride, réduisent la taille de la prostate de 25 %, bien que sur une période beaucoup plus longue que celle observée avec les inhibiteurs alpha-adrénergiques (généralement de 2 à 6 mois) (Roehrborn, 2011) (tableau 2).

Tableau 2 : Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) (Roehrborn, 2011)

Médicament	L'enzyme inhibée	Dose	Effets secondaires
Finasteride	5-alpha reductase, type 2	5 mg /jour	<ul style="list-style-type: none">• Troubles d'éjaculation• Diminution de PSA• Dysfonction érectile
Dutasteride	5-alpha reductase, types 1 et 2	0.5 mg/jour	<ul style="list-style-type: none">• Gynécomastie• Risque élevé de cancer prostatique

Contrairement aux inhibiteurs alpha-adrénergiques, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase sont associés à un risque réduit de rétention urinaire aiguë (McConnell *et al.*, 1998). Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase ne devraient être utilisés que chez les hommes ayant de grandes prostates, selon les résultats d'un toucher rectal DRE, d'une échographie ou de l'utilisation d'un marqueur de substitution, comme PSA.

- **Combinaison d'inhibiteurs alpha-adrénergiques/inhibiteurs de la 5-alpha réductase**
En cas d'inefficacité d'un médicament seul, il est possible d'associer un α -bloquant et un inhibiteur de la 5 α réductase et d'instaurer ainsi une bithérapie. Cependant, les effets secondaires des différentes classes thérapeutiques se cumulent les uns aux autres. Un certain nombre d'essais ont exploré l'utilisation de combinaisons d'inhibiteurs alpha-adrénergiques et d'inhibiteurs de la 5-alpha réductase dans le traitement des SBAU (McConnell *et al.*, 2003 ; Roehrborn *et al.*, 2010) ; Combinaisons incluant la doxazosine avec le finastéride et le tamsulosine avec le dutasteride démontrées amélioration supérieure par rapport à chaque composante seule.

I.2.3.4. Traitement chirurgical

Plusieurs procédures sont disponibles pour le traitement de l'HBP symptomatique. Les indications générales pour le traitement chirurgical (fig. 5) sont les suivantes :

- Échec de la thérapie médicale ;
- Rétention urinaire réfractaire ;
- Infections urinaires récurrentes ;
- Hématurie persistante ;
- Calculs vésicaux ;
- Insuffisance rénale.



Figure 5 : Pièce d'adénectomies prostatique par le Dr. Mohamed Adel Mesbah, Urologue, faculté de médecine Université d'Alger1.

La procédure chirurgicale la plus effectuée est la résection transurétrale de la prostate (RTUP), qui est considérée comme standard. Les hommes devraient être dépistés pour une infection des voies urinaires dans le cadre d'une évaluation préopératoire ; si présente, il devrait être traité avant la chirurgie. Les complications potentielles comprennent l'éjaculation rétrograde, la dysfonction érectile, l'hématurie, la sténose urétrale et l'infection des voies urinaires. Environ 5 % à 10 % des hommes qui subissent RTUP devront subir une intervention répétée de 10 ans (McVary et al., 2011) .

Un certain nombre de procédures moins invasives ont été mises au point pour le traitement de l'HBP. En général, ces procédures sont associées à moins de morbidité que le RTUP mais sont également associées à un risque plus élevé de nécessité de retraitement. Les hommes en bonne santé à faible risque chirurgical sont appropriés pour le RTUP, tandis que les hommes à risque chirurgical plus élevé ou qui ne tolèrent pas l'anesthésie générale peuvent nécessiter un traitement chirurgical moins invasif. Des exemples de ces procédures comprennent la vaporisation photo sélective de la prostate, l'incision transurétrale de la prostate, adénomectomie laser transurétrale et la prostate à micro-ondes transurétrale (Langan, 2019).

I.2.3.5. Phytothérapie et traitement de l'HBP

Un certain nombre de suppléments à base de plantes ont été essayés pour le traitement des SBAU. Le palmier nain (*Serenoa repens*), peut-être le plus étudié, mais en 2012 la revue

Cochrane a conclu qu'elle n'améliorait pas le débit urinaire ni la taille de la prostate (MacDonald et al., 2012). Les données sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation de d'autres suppléments comme le prunier d'Afrique (*Pygeum africanum*), les racines de l'échinacée pourpre, l'ortie, l'herbe étoilée africaine (*Hypoxis hemerocallidea*), et Graines de courge (McVary et al., 2011).

Dans le cadre des études sur la phytothérapie et le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, Luciani et al., (2022) ont mené une série de cas. Au cours de leur étude, la phytothérapie a été prescrite à 102 patients masculins souffrant de symptômes du bas appareil urinaire (LUTS). L'âge médian était de 55 ans. Les principaux motifs de consultation étaient les symptômes de rétention et de vidange, ainsi que des symptômes combinés. Les caractéristiques des patients et la phytothérapie prescrite sont répertoriées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et traitement (Luciani et al., 2022).

Caractéristique	Valeur Médiane
Âge	55 ans (32 ans –73ans)
Volume de la prostate (cc)	30 (14–78)
Débit maximal (ml/s)	13 (5–24)
PSA (ng/ml)	1,3 (0.2-7.3)
Infections urinaires précédentes traitées avec des antibiotiques	20/102
Symptômes	
Vidange	52
Rétention.	26
Vidange + Rétention.	21
Postmiction.	3
Douleur pelvienne/périnéale.	15
Phytothérapie	

Extrait hexanique de <i>Serenoa repens</i> .	51
<i>Serenoa repens</i> et des extraits de plusieurs plantes, y compris <i>Urtica dioica</i> .	22
<i>Serenoa repens</i> et <i>Urtica dioica</i> uniquement.	11
<i>Serenoa repens</i> et d'autres extraits de plantes.	11
Extrait de pollen	10
Autres extraits de plantes (sans <i>Serenoa repens</i>)	3
Thérapie combinée avec les produits ci-dessus	4

En ce qui concerne les résultats de cette étude cliniques, 20 (19,6 %) des patients ont résolu leurs symptômes après un cycle de phytothérapie et ont arrêté tout type de traitement ; 27 (26,4 %) des patients sont restés sous un régime de phytothérapie, dont 15 ont continué avec le même produit prescrit et 12 sont passés à une autre phytothérapie. 52 (51 %) ont changé leur traitement de la phytothérapie vers une intervention pharmaceutique.

1.2.4. Le stress oxydatif et le développement de l'HBP

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production et la détoxification d'espèces réactives d'oxygène (ROS) qui peuvent causer des dommages aux tissus. Les leucocytes sont la principale source de ROS, et dans le cas de l'inflammation, la production de ROS est très élevée et peut épuiser le système de protection anti-oxydant (Kullisaar et al., 2012). Par conséquent, le stress oxydatif peut résulter soit d'un excès de production d'oxydants, soit d'un appauvrissement des défenses antioxydantes.

On pense que le stress oxydatif est l'un des mécanismes qui déclenchent une série de réactions impliquées dans le développement et la progression de l'HBP (Udensi & Tchounwou, 2016). Il a été signalé que les niveaux d'antioxydants sont significativement réduits dans les tissus de la prostate pendant l'HBP (Udensi & Tchounwou, 2016). En outre, le tissu prostatique humain est sensible aux dommages oxydatifs de l'ADN en raison de la rotation rapide des cellules et de faibles niveaux d'enzymes de réparation de l'ADN.

Par conséquent, l'HBP peut être fortement associée au stress oxydatif (Minciullo et al., 2015). Les activités antioxydantes du glutathion (GSH), de la superoxyde dismutase (SOD), de la glutathion peroxydase (GPx) et de la catalase ont toutes été considérablement réduites dans la prostate d'un rat BPH non traité (Mbaka et al., 2019).

Ainsi, l'inflammation et le stress oxydatif sont parmi les principaux mécanismes pathologiques sous-jacents au développement de l'HBP. La figure 6 présente un schéma des mécanismes pathologiques qui mènent au développement de l'HBP par la régulation de l'inflammation et du stress oxydatif.

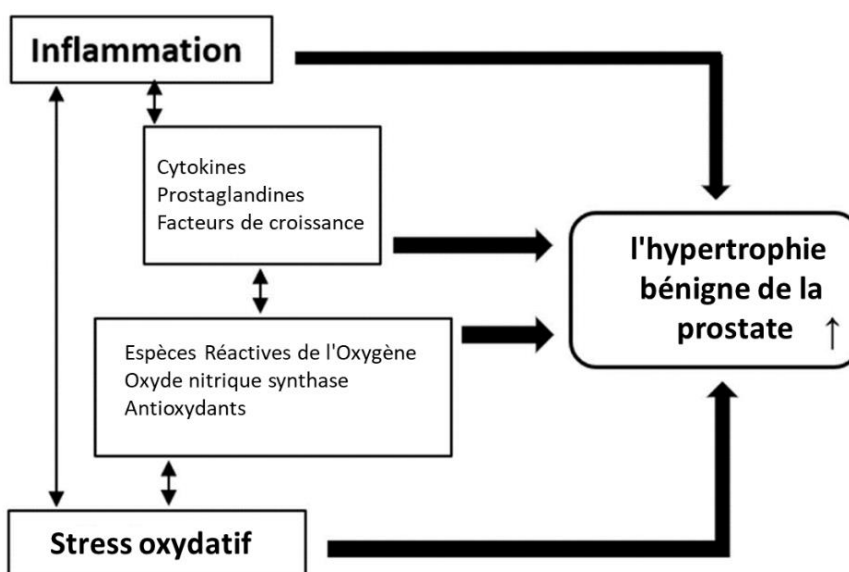


Figure 6 : Mécanismes de développement pathologiques de l'hyperplasie bénigne de prostate (HBP) par l'inflammation et le stress oxydatif. (Mitsunari et al., 2021)

I.3. La grande ortie : (*Urtica dioica* L. 1753)

I.3.1. Description de la plante

La famille des Urticaceae compte environ 50 genres différents et plus de 1000 espèces répertoriées dans le monde. Parmi la trentaine d'espèces du genre *Urtica*, l'une des plus connues est la grande ortie *Urtica dioica* (Tableau 4).

Une Plante herbacée vivace mesurant de 0.6 à 1.2 m de haut à tiges robustes dressées, à feuilles opposées, ovoïdes et acuminées, recouvertes de poils urticants et hérissés. La plante est dioïque, et porte des fleurs staminées et des fleurs pistillées sur des pieds différents.

Tableau 4 : Position systématique de l'espèce *Urtica dioica* L. (Ghedira et al., 2009)

Règne	<i>Plantae</i> (plantes)
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i> (plantes vasculaires)
Embranchement	<i>Magnoliophyta</i> (phanérogames)
Sous-embranchement	<i>Magnoliophytina</i> (angiospermes)
Classe	<i>Magnoliopsida</i> (dicotyledones)
Sous-classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Urticales</i>
Famille	<i>Urticaceae</i>
Genre	<i>Urtica</i> L.
Espèce	<i>Urtica dioica</i> L.

I.3.3. Distribution géographique

La Répartition géographique d'*Urtica dioica* L elle est abondante en Europe du Nord, Afrique du nord et une grande partie de Asie. Elle est également abondante en Amérique du Nord, Canada, États-Unis, et au Mexique. En Europe, les orties ont une forte association avec l'habitation humaine et les bâtiments (Viotti et al., 2022).

Les orties sont très abondantes en Algérie ; la grande ortie est commune dans tout le Nord et surtout dans la Tel algérienne d'Est en Ouest (Beloued, 2005).

I.3.4. Diverses utilisations d'*Urtica dioica*

I.3.4.1 Propriétés thérapeutiques

- **Activité antioxydante**

Les antioxydants sont des composés synthétiques ou naturels qui peuvent aider à prévenir ou à retarder les dommages cellulaires, (Hernández et al., 2020). Les extraits aqueux de feuilles d'*U. dioica* ont présenté une activité antioxydante, évaluée par l'analyse de radical balayage DDPH (IC₅₀ 16.93 ug/mL), la réduction de puissance (EC₅₀ 30.07 ug/mL) et la polarographie (HPMC 243.2 %/mL) (Zeković et al., 2017). Egalement les extraits de méthanol et d'éthanol des racines d'*Urtica dioica* ont montré une activité de balayage des radicaux libres de 46.71 % et 45.03% à 500 µg/mL, respectivement.

L'extrait éthanolique des feuilles d'*Urtica dioica* confirme une activité antioxydante chez les souris swiss albinos à deux doses (50 et 100 mg/kg /jour p.o). Les deux doses de l'extrait ont mené à une augmentation des activités de cytochrome b5, NADH-cytochrome b5 réductase, glutathion S-transférase, DT-diaphorase, glutathion peroxydase, glutathion réductase, superoxyde dismutase et catalase dans les tissus hépatiques. Sur le d'autre part, ils ont montré une réduction du cytochrome P450, lactate déshydrogénase, NADPH-cytochrome P450 réductase, groupes sulfhydryliques totaux, groupes sulfhydryliques non protéiques, et les groupes sulfhydryliques liés aux protéines (Özen et Korkmaz, 2003).

- **Activité antivirale**

Le traitement antiviral est limité aux cas graves de la plupart des infections virales, soulignant le besoin d'une thérapie plus efficace. L'extrait aqueux de tige fraîche d'*U. dioica* a montré un effet antiviral contre le virus Petaluma qui a infecté la lignée de cellules rénales félines de Crandell (The Crandell-Rees Feline Kidney Cell CRFK) en inhibant considérablement la réplication virale et en réduisant la formation de syncytines à faibles doses (0.5–1 g/mL) (Manganelli et al., 2005).

La lectine spécifique à la N-acétyl glucosamine d'*Urtica dioica* était inhibitrice du cytomégalo virus (CMV), du virus respiratoire syncytial (VRS) et du cytopathique induit par le virus de la grippe A à une concentration efficace médiane (CE₅₀) comprise entre 0.3 et 9 mg/mL (Balzarini et al., 1992).

Une autre étude a montré que l'agglutinine de l'*U. dioica* (UDA) a supprimé la réplication du virus du SRAS-CoV de 90 % à une concentration de 1.1- 0.4 ug/mL dans les cellules de Vero 76 en ciblant probablement les premiers stades de la phase de réplication par liaison à la glycoprotéine associée au virus pseudotypé, empêchant ainsi l'attachement du virus aux cellules hôtes (Kumaki et al., 2011).

- **Activité antimicrobienne et antifongique**

Malgré le nombre croissant d'antimicrobiens disponibles, le taux de micro-organismes ayant acquis une résistance aux médicaments est alarmant, et donc plus de recherche est nécessaire pour découvrir des thérapies alternatives plus efficaces et plus sûres que celles actuellement disponibles (Taheri et al., 2021)

L'extrait éthanolique et les extraits aqueux d'*Urtica dioica* ont montré une activité antibactérienne contre les bactéries et les levures de Gram positif et Gram négatif, y compris *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escher-ichia coli*, *Citrobacter koseri*, *S. pneumonia*, *S. aureus*, *M. luteus*, *S. epidermidis*, and *Candida albicans*. Les extraits étaient également actifs contre *M. tuberculosis* (Singh et al., 2013 ; Dar et al., 2013)

Les extraits aqueux des feuilles d'*U. dioica* confirme également une activité antibactérienne avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 9.76 ug/mL et de 0.0625 à 0.500 mg/mL contre la méticilline résistant (MRSA) et à la MSSA (pour Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (Zeković et al., 2017) ; ces effets étaient liés au teneur élevée d'extraits en acides hydroxycinnamiques et en flavonoïdes (Zenão et al., 2017).

- **Activité anthelminthique**

L'extrait éthanolique d'*Urtica dioica* a montré une activité anthelminthique in vitro contre les protoscolecés d'*Echinococcus granulosus*, atteignant une inhibition de 96.2 % à une concentration de 4 µg/mL pendant 30 min (Al-Barwary, 2013). Il a été également observé une activité anthelminthique de l'extrait de méthanol d'UD étudié à l'aide de vers de terre indiens adultes (*Pheretima posthuma*) et a révélé une augmentation de l'activité thélminthique en fonction de la dose à 25, 50 et 100 mg/mL (Sarma Katakati et al., 2012)

- **Activité anti-inflammatoire**

La découverte de nouveaux anti-inflammatoires a longtemps été une source de préoccupation. Bien que les médicaments non stéroïdiens peuvent être utiles, les herbes peuvent être souvent une solution plus sûre et efficace pour la gestion de la douleur, surtout quand elle est utilisée pendant une longue période (Scheau et al., 2021).

Les extraits de feuilles d'*U. dioica* et des flavonoïdes isolés étaient actifs contre la thrombine induite agrégation plaquettaire (valeurs IC₅₀ de 0,25 0,05 et 0,40 0,04 mg/ml) (El Haouari et al., 2006). L'extrait aqueux des feuilles d'*U. dioica* a montré un effet analgésique à 1200 mg/kg, une amélioration de la résistance à la douleur et hyper stimulation des nocicepteurs sensoriels conduisant à l'effet TENS-like (Ghaima et al., 2013 ; Khare et al., 2012). En outre, *U. dioica* extrait aqueux (dose de 150 mg/kg) a montré une activité antipyrétique chez les souris albinos, en effet, il a été signalé que *U. dioica* agit en bloquant ou en interférant avec des processus chimiques dans le corps liés aux produits chimiques trouvés dans le corps, y compris la dihydrotestostérone (Dar et al., 2013).

- **Effets diurétiques et antilithiasiques**

U. dioica a traditionnellement été utilisé comme diurétique en médecine indigène. Expérimentalement, *U. dioica* (extrait aqueux) possède une activité natriurétique et diurétique chez le lapin ; le taux de K⁺ n'est pas affecté. *U. dioica* a également révélé son efficacité contre les infections urinaires. En effet, sa partie aérienne (extrait aqueux) exerce également un potentiel antiuroolithiasique qui peut supprimer les niveaux accrus de calcium et de créatinine urinaires tout en réduisant sensiblement le dépôt de calcium et d'oxalate rénal (Laoufi 2020).

- **Activité anticancéreuse**

Le cancer est la principale cause de décès dans le monde en raison d'un accès insuffisant en temps opportun à un diagnostic et à un traitement de grande qualité (Sharifi-Rad et al., 2021). *U. dioica* a supprimé de façon significative la lignée cellulaire du cancer du sein humain (MCF-7) et les fibroblastes isolés du tissu du prépuce, avec des valeurs CI₅₀ (La concentration inhibitrice médiane) de MCF-7 (31,37 mg/ml), MDA-MB-23 (38,14 mg/ml), 4T1 (44,07 µg/ml à 35,21 mg/ml) et HFFF2 (69,42 mg/ml). QRT-PCR a montré que les extraits d'*U. dioica* inhibaient la migration cellulaire en régulant l'expression de miR-21, la métalloprotéinase

matricielle (MMP) 1, MMP9 et MMP13, et le récepteur de chimiokine à motif C-X-C (CXCR4) et la régulation de l'expression de l'E-cadhérine (Mansoori et al., 2017).

U. dioica laisse aussi augmenter l'apoptose cellulaire dans les cellules 4T1 (Mohammadi et al., 2017). L'extrait aqueux des feuilles d'*U. dioica* a considérablement réduit la prolifération cellulaire de la lignée cellulaire AML U937 (leucémie myéloïde aiguë), avec une IC₅₀ de 24 ug/ml pour les 48 premières heures, puis de 16 ug/ml après 72 h (Rizk et al., 2017). En outre, la cytométrie en flux a montré que l'extrait a pu arrêter le cycle cellulaire dans la phase G₀ et augmenter l'apoptose cellulaire aux stades tôt et tard en augmentant l'expression de la protéine pro apoptotique Bax et en diminuant la protéine antiapoptotique Bcl-2 (Rizk et al., 2017).

I.3.4.2 Usage alimentaire et valeur nutritionnelle de l'ortie

L'ortie (*Urtica dioica*) est certainement consommée pour la nourriture au moins depuis le moyen âge. L'*Urtica dioica* est une plante avec des niveaux élevés de vitamines et de minéraux et en quantité et en qualité élevée en protéines, lorsqu'on les compare à d'autres plantes [tableau 5](#).

Tableau 5 : Composition nutritionnelle d'*Urtica dioica* L. (Bhusal et al., 2022)

Vitamines	
<i>Quantité (mg/100g)</i>	
Vitamine B3 (Niacine)	0.4 mg
Choline	17.4 mg
Vitamine B6	0.1 mg
Vitamine B2 (Riboflavine)	0.2 mg
Vitamine A	2011.0 IU
Vitamine K	498.6 µg
Minéraux	
<i>Quantité (mg/100g)</i>	

Sélénium	0.3 µg
zinc	0.3 mg
Phosphore	71.0 mg
Cuivre	0.1 mg
Potassium	334.0 mg
Fer	1.6 mg
Magnésium	57.0 mg
Manganèse	0.8 mg
Calcium	481.0 mg
Calories	
<i>Quantité (mg/100g)</i>	
Carbohydrates	7 g
Fibres	7 g
Protéines	2.4 g

L'ortie est une plante à la fois dans l'alimentation et la médecine en la consommant, elle améliore la santé. Elle sera seulement efficace si elle est consommée au moins un repas pendant 15 jours, et il y a plusieurs façons de préparer les orties ; de faire un Plat d'accompagnement des plats de viande ou de poisson : ragoût, crème, beurre, purée. Il y a aussi d'autres recettes avec des orties : boulettes de viande avec des orties, les crêpes, soupe d'ortie...etc.

Les feuilles de l'ortie contiennent une large gamme de composants chimiques, Flavonoïdes, composés phénoliques, acides organiques, ainsi que des tanins, composés volatils et acides gras, polysaccharides, isolectines, stérols, les terpènes et les protéines sont abondants dans les feuilles d'ortie (Devkota et al., 2022). Les composés bioactifs présents dans les feuilles, les racines et les graines d'ortie sont dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Les noms des composés bioactifs présents dans les feuilles, les racines et les graines d'ortie. (Bhusal et al., 2022)

Partie de la plante	Les composés bioactifs
Feuilles et racines	Vitamines (A, C, K, et B), minéraux (calcium, fer, magnésium, phosphore, potassium et sodium), lipides (acide linoléique, acide linoléique, acide palmitique, acide stéarique et l'acide oléique), les acides aminés (tous les acides aminés essentiels), polyphénols (kaempférol, la quercétine, acide caféique, coumarines et les autres flavonoïdes), pigments (bêta-carotène, lutéine, luteoxanthine et les autres caroténoïdes)
Graines	Vitamine (A, B, C, E et K), minéraux (fer, silicone, calcium, magnésium, manganèse, phosphores, potassium), bêta-carotène, acide folique, les acides gras essentiels.

I.3.4.3 Usage agricole et ortie de jardinage

Que ce soit comme produit d'engrais, fourrage ou aliment pour animaux, ses utilisations agricoles et horticoles sont nombreuses et variées. L'utilisation de l'ortie comme alimentation d'animaux remonte à l'antiquité. Il a été dit que l'ortie apporte santé et vitalité aux animaux.

Les agriculteurs prennent d'avantage de toutes les parties de la plante pour nourrir le bétail, que gros ou petit, vache ou poule. Les pratiques agraires sont amplement justifiées par l'extraordinaire richesse de l'ortie (tableau 7). Comme montre le tableau, l'ortie est riche en nutriments, alors qu'elle est plus pauvre en cellulose. Nous avons compris que la valeur d'ortie est dans ces conditions nettement supérieure à celle d'une bonne alimentation (Dhouibi et al., 2020).

Tableau 7 : Comparaison entre le foin et l'ortie (Dhouibi et al., 2020).

	Protéines	Lipides	Matière non azotée	Cellulose
Foin	5.4%	1%	25.7%	15%
Ortie	12.8%	4.9%	30%	6%

L'ortie est un allié précieux du jardinier, qui peut, et grâce à quelques applications simples, rendre le jardin plus productif. Le jardinier appréciera ses propriétés fertilisantes, et d'amélioration de la vitalité des légumes. Planté entre les rangées de plantes médicinales et aromatiques, il augmente considérablement leur teneur en huiles essentielles.

Le travail d'une association anglaise d'agriculture biologique a confirmé que sa présence permet le rendement accru des arbres fruitiers. Les jardiniers incorporent le compost car elle permet la transformation des déchets organiques en humus et donne un meilleur compost.

Le fumier liquide d'ortie est utilisé soit comme engrais ou comme traitement préventif de certaines maladies ou parasites infestations. En 1986, Rolf Peterson, un chercheur suédois, confirme tous les éléments du travail de terrain et a donné de solides arguments pour les défenseurs de l'agriculture biologique. Le fumier est riche en nitrogène ; la teneur en phosphore est relativement faible et sa richesse en fer extrêmement élevée (Dhouibi *et al.*, 2020).

I.3.4.4 Usage industrielle et domestique d'*Urtica dioica*

L'ortie (*Urtica dioica*) est utilisée pour la nourriture et les fibres depuis l'époque médiévale. Avec le lin et le chanvre, l'ortie était la matière textile végétale la plus importante (fig. 8) en Europe car elle pousse même dans les climats nordiques, contrairement au coton. L'Allemagne et l'Autriche ont été pionnières dans la culture de l'ortie au cours du XIX^e siècle et ont commencé la culture commerciale de la fibre d'ortie. Avec les sanctions imposées sur le coton pendant la Première Guerre mondiale, l'armée allemande a utilisé le tissu d'ortie pour les uniformes de ses soldats. Cependant, après la Seconde Guerre mondiale, il était plus facile de se procurer des fibres moins chères issues de cultures annuelles (Hartl et Vog, 2002).



Figure 7 : Fibre d'ortie

Plus récemment, l'utilisation des ressources non renouvelables dans la fabrication a suscité un intérêt renouvelé pour la réutilisation des fibres naturelles ou biologiques (Andrew et Dhakal, 2022) (tableau 8). Les études prévisionnelles prévoient un développement plus marqué du marché pour les fibres dérivées des plantes, avec une augmentation estimée de 300 % au cours des 25 prochaines années (Shah, 2013). Il y a de bonnes raisons économiques et écologiques de cultiver aussi *Urtica dioica* comme une culture de fibres ; Il s'agit d'une culture vivace qui exige peu d'engrais et de pesticides.

Tableau 8 : Potentiels et produits fabriqués à partir d'*Urtica dioica* L. (Viotti et al., 2022)

Secteur	Utilisation	Partie de la plante
Fibre/textile	Vêtements-Nanofeuilles de carbone.	Feuilles, tige, racines.
Médecine	Anémie, eczéma, antioxydant, analgésique, diabète, cancer, résistance aux infections bactériennes.	Feuilles, tige, racines.
Cosmétique	Savon, shampoing anti chute.	Feuilles, racines.
Alimentation	Soupe, thé, salade, colorant alimentaire, additif alimentaire.	Feuilles, tige, racines, graines.
culture fourragère	Alimentation de bétail.	Feuilles, tige, racines.
Secteur agricole	Biostimulant, engrais vert, lutte antiparasitaire.	Feuilles, tige, racines.

Chapitre II :
Matériel et méthodes

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Matériel végétal

L'espèce *Urtica dioica* a été collectée en février 2021 à Douar Kraïmia, situé 17 km à l'ouest de la ville de Mostaganem (Algérie) [Latitude : 35° 49' 12" N (35,82002°) ; Longitude : 0° 2' 18" E (0,03844°)]. Elle a été identifiée par la pharmacienne botaniste Dr Djahida BOUSSEBATA, du département de pharmacie de l'université d'Alger 1. Le spécimen n° H.S. 00699 a été déposé dans l'herbier du Laboratoire d'Écologie Végétale de l'université Es-Senia, Oran 1, Oran (Algérie). Les racines de la plante ont ensuite été séchées, broyées et conservées dans des bouteilles en verre à l'abri de la lumière et de l'humidité en vue d'analyses ultérieures (fig.8).



Figure 8 : *Urtica dioica* ; (A) site de collecte ; (B) racines sèches d'*Urtica dioica*.

II.1.1. Préparation de l'extrait éthérique d'*Urtica dioica* (UDEE)

La poudre de racine séchée (1 kg) a été soumise à une extraction à chaud avec de l'éther de pétrole par un extracteur Soxhlet (60 à 80 °C) selon la méthode décrite par [Nahata et Dixit \(2014\)](#), après évaporation du solvant avec rotative, 108 g d'extrait brut ont été trouvés (rendement 10,80 % p/p). L'extrait a été conservé au réfrigérateur (fig. 9)

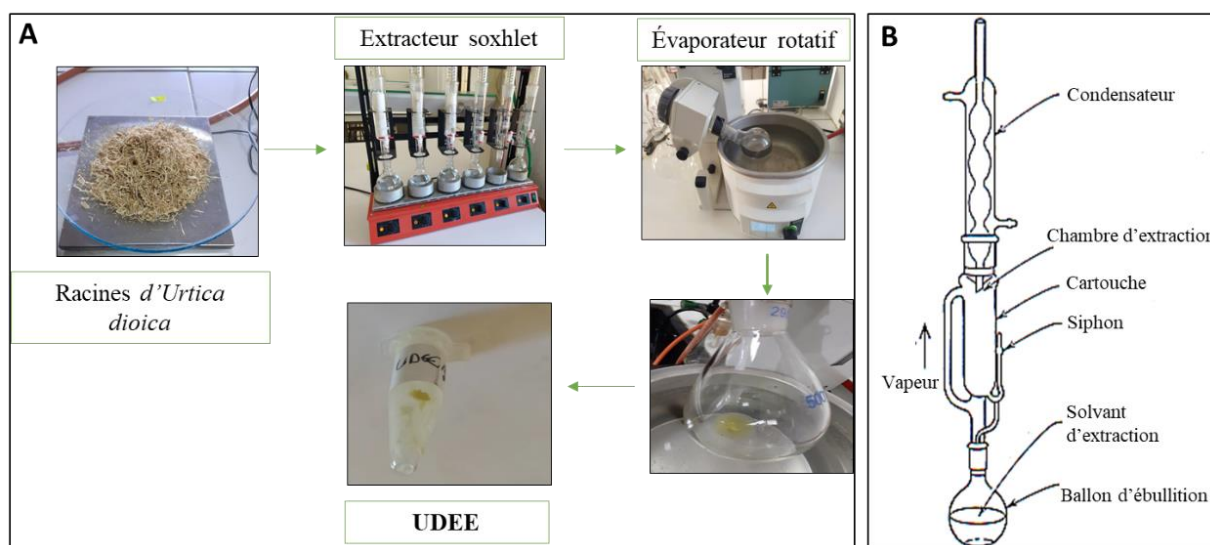


Figure 9 : (A) Processus d'extraction d'UDEE ; (B) Système d'extraction soxhlet.

II.1.2. Identification chimique de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) par la GC-MS

L'extrait éthérique d'*Urtica dioica* (UDEE) a été analysé par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (GC-MS). L'analyse GC-MS a été effectuée sur le système (NX GCMS-TQ8040 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon) équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. Les paramètres GC-MS utilisés étaient les suivants : colonne, bouchon inerte en cire pure, 30 m 0.25 mm 0.25 m ; programme du four, 60°C (3 min) et 250°C (10 min) ; pression du gaz porteur, 56,1 kPa ; mode d'injection, split ; split ratio, 40 ; température de la source d'ions, 200°C ; température de l'interface, 280°C ; tension du détecteur, tension de réglage +0.89 kV (Hidayathulla et al., 2018).

II.2. Matériel Animal

II.2.1. Choix d'animal et phase d'adaptation

L'étude a été réalisée sur des rats mâles de souche Wistar albinos, ont été fournis par l'institut Pasteur, Alger, Algérie, pesant entre 100 et 120 g. Dès leur réception, ils ont été placés aléatoirement dans des cages en matière plastique, ayant un couvercle en acier inoxydable, tapissés de litière, renouvelée tous les 2 jours. Nous avons randomisé une population de 30 rats Wistar, qui ont été divisés en 5 groupes équitablement chacun 6 rats.

Ils ont été maintenus dans des conditions standard c'est à dire à température constante (22 ± 2) °C et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique. Les rats avaient accès libre à l'eau et à la nourriture (type d'aliment standard, fournies par l'Office National des Animaux du Bétail de BOUZEREA Alger (ONAB). Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.

II.2.2. Induction de l'hypertrophie bénigne de prostate, choix de doses et conception expérimentale

L'hypertrophie bénigne de la prostate est induite par une injection sous cutanée de testostérone propionate (Testorapid-Omega Meds, Alphamale, Rotterdam Netherlands) (Babu *et al.*, 2010) dilué avec le Tween 80 , pendant 28 jours d'expérimentation (fig. 10).

L'étude actuelle a été réalisée conformément aux directives de l'OCDE 423 (OECD, 2001). Après deux semaines d'acclimatation, le protocole est le suivant ;

- Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ;
- Groupe 2 : reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutanée ;
- Groupe 3 : reçoivent 100 mg/kg d'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* par voie orale ;
- Groupe 4 : reçoivent 100 mg/kg d'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* par voie orale et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutanée en même temps ;
- Groupe 5 : reçoivent 5 mg/kg de finastéride par voie orale et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutanée en même temps.



Figure 10 : (A) l'injection cutanée de la testostérone propionate (B) gavage d'un rat.

II.2.3. Mesure du volume urinaire

Les urines ont été recueillies après 24h chez chaque animal. Le volume d'urine a été enregistré au début de l'étude, le jour 0, et ensuite de façon hebdomadaire jusqu'à la fin de l'étude. Le pourcentage d'obstruction urinaire a été calculé pour chaque groupe (Arruzazabala et al., 2006) selon cette formule :

$$\text{Obstruction Urinaire (\%)} = (U0-U28)/U0*100$$

(U0 : volume d'urine du j₀ ; U28 : volume d'urine du j₂₈).

Les animaux avaient libre accès à l'eau et à la nourriture.

II.2.4. Poids corporel et poids d'organes ciblés

Le poids corporel a été pris quotidiennement. Au 29^{ème} jour, les rats ont été anesthésiés sous une légère anesthésie (avec 0.4 mg/kg de kétamine HCl) puis sacrifiés. Prostates, vessies, reins, vésicules séminales ont été immédiatement disséqués et pesés. Les indices prostatiques [poids prostatique/poids corporel] ont été calculés pour chaque groupe (Sun et al., 2020).

II.2.5. Dosage des paramètres biochimiques

II.2.5.1. Le dosage de la testostérone

Pour déterminer la concentration de testostérone sérique, nous avons effectué un prélèvement sanguin au niveau du sinus rétro-orbital des rats à la fin de l'expérience. La concentration de testostérone a été déterminée à l'aide d'un dispositif appelé Mini Vidas enzymatique – méthode fluorescente – ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). L'analyse de la testostérone a été effectuée par un mini-instrument VIDAS automatisé (Biomerieux, France).

II.2.5.2. Le dosage de l'antigène prostatique spécifique PSA

L'antigène total sérique prostatique spécifique TPSA et PSA libre sont devenus un outil de dépistage clinique largement utilisé pour la détection précoce du cancer de la prostate. Toutefois, la PSA n'est pas spécifique au cancer de la prostate, et son utilité est limitée par un certain nombre d'autres affections bénignes (hyperplasie prostatique bénigne HBP), prostatite

et vieillissement) qui peuvent également causer une élévation des niveaux sériques de PSA (Nixon *et al.*, 1997). Les niveaux de PSA exprimés en ng/mL ont été analysés avec le principe d'essai de MiniVIDAS combine une méthode d'immuno essai enzymatique avec une détection fluorescente finale [Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA)], le kit a été fournie par (BioMérieux, France).

II.2.6. Détermination du statut antioxydant

Afin de préparer l'homogénat tissulaire nous avons pris 100 mg de prostate des animaux (des différents groupes), ensuite les broyer à froid à l'aide d'un homogénéisateur ultrason en présence de tampon de lyse 1v/3v (50 mM Tris-HCl ; 150 mM NaCl ; 1% triton x100 ; 5 mM EDTA ; 0,1% SDS ; 10% glycérol ; 10 mM PMSF ; pH 7.4). La suspension obtenu est centrifugée à (9000 tours/min, 4°C, 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes eppendorfs et conservés à -20°C.

II.2.6.1. Dosage de la peroxydation lipidique (malondialdéhyde MDA)

Les concentrations de malondialdéhyde (MDA) dans les tissus prostatiques de chaque rat ont été mesurées à l'aide de la méthode spectrophotométrique d'Okhawa *et al.* (1979).

Le principe de cette méthode est le suivant : chaque molécule de malondialdéhyde (MDA) produite par lipoperoxydation réagit avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (Thiobarbituric Acid TBA). La réaction se produit dans un milieu acide à une température de 95 à 100 °C et mène à la formation d'un complexe rose (MDA-TBA)

Mélanger 200 µL de l'homogénat prostatique avec 1 mL d'acide trichloracétique (TCA) à 20% et 0.5 mL d'acide thiobarbiturique (TBA) à 0.67%, puis incuber le mélange au bain marie à une température de 100 C° pendant 15 minutes. Après refroidissement, additionner 1.5 mL de n-butanol et centrifuger le tout pendant 15 minutes à 3000 tours/min. La lecture se fait à une densité optique à 532 nm.

II.2.6.2. Dosage de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)

Évaluation de l'activité enzymatique SOD du tissu prostatique a été effectuée selon la méthode décrite par Beauchamp *et Fridovitch* (1971) qui évaluent la quantité de SOD par sa capacité à

inhiber le flux d'anions superoxydes générés par le système xanthine-xanthine oxydase. Les radicaux produits par ce système réduisent le nitrobleu de tétrazolium (NBT) en bleu formazan, dont l'absorbance est quantifiée et ceci suite à la photo réduction de l'O₂ et de la riboflavine en présence d'un donneur d'électron qui est la méthionine.

5 µL de l'homogénat tissulaire prostatique ont été ajoutés à 2 mL du mélange réactionnel (cyanide de sodium 2.10⁻⁵ M ; solution du NBT 1, 76.10⁻⁴ M, EDTA 6, 6.10⁻³ M ; riboflavine 2.10⁻⁶ M ; méthionine 10⁻² M), puis le mélange a été irradié avec une lampe de 15 W pendant 10 minutes. L'absorbance a été mesurée à 560 nm et les valeurs ont été exprimées en UI.g⁻¹ de tissu.

II.2.6.3. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

L'activité de la catalase a été mesurée par la méthode de [Clairbone \(1985\)](#), en Mélangeant 900 µL H₂O₂ avec 100 µL d' homogénat prostatique La diminution de l'absorbance à 240 nm du H₂O₂ a ensuite été enregistrée pendant une minute. Une unité enzymatique est définie comme équivalente à une micromole de disparition du substrat par minute dans les conditions définies. L'activité enzymatique est quantifiée en unités internationales par gramme de protéines et est déterminée en utilisant la formule suivante :

$$\text{UI/g de protéines} = \left(\frac{2.303 \cdot \log 10 \frac{A_1}{A_2}}{T} \right) \text{ g de protéines}$$

- A1 représente l'absorbance au temps initial (0 minute).
- A2 représente l'absorbance au temps final (1 minute).
- T est l'intervalle de temps en minutes.
- 2.303 Constante de vitesse de la réaction.

Cette formule reflète le rapport logarithmique entre les absorbances initiale et finale, ajusté en fonction de l'intervalle de temps. Le résultat est ensuite normalisé par la quantité de protéines, fournissant ainsi une mesure de l'activité enzymatique spécifique par gramme de protéines.

II.2.6.4. Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GSH)

La détermination des concentrations prostatiques de glutathion (GSH) a été effectuée à l'aide de la méthode colorimétrique décrite par [Ellman \(1959\)](#) à l'aide du réactif DTNB (acide dithionitrobenzoïque 5-5') qui, en présence de GSH, sera coupé et produira de l'acide 2-nitro5-thiobenzoïque (TNB), un produit de couleur jaune avec une absorbance à une longueur d'onde de 412 nm.

Mélanger 0.8 mL de l'homogénat avec 0.2 mL de la solution d'acide salicylique (0.25%), puis agiter le mélange pendant 15 minutes dans un bain de glace. Par la suite, centrifuger le tout à 1000 tours/min pendant cinq minutes. Prélever 0.5 mL du surnageant, et lui ajouter 1 ml du tampon Tris, pH 9.6, puis ajouter 0.025 mL de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01 M et laisser réagir pendant 5 min à 25°C. La lecture s'est fait à une densité optiques à 412 nm.

II.2.8. L'étude histologique

L'étude histologique a été effectuée au service d'anatomie et cytologie pathologique, hôpital hospitalo-universitaire Beni Messous, Alger.

II.2.8.1. Fixation et incubation

Les prostates, les vessies, les reins et les vésicules séminales, précédemment prélevés, ont été fixés dans une solution contenant un volume de formol 10% pendant une durée d'environ 48h à 4°C. Cette étape a pour but de préserver la morphologie cellulaire et tissulaire afin de garder l'échantillon dans un état aussi proche que possible de l'état *in vivo* tout en renforçant la consistance du tissu ([Djoudad-Kadji et al., 2011](#)).

Les organes ont été par la suite découpés transversalement puis placés dans des cassettes histologiques marquées avant d'être plongées dans un erlenmeyer contenant le fixateur. Ensuite elles ont été mises dans un panier de l'appareil automate d'imprégnation (Leica TP 1020), contenant 12 béchers qui permet la réalisation de trois étapes :

- La déshydratation qui a été faite par passage des échantillons dans des béchers d'éthanol aux gardiens ascendants (de 70, 95, 100%) pour une durée de 45 min chacune. Cette étape permet d'éliminer l'eau des tissus pour les préparer à l'inclusion ([Alturkistani et al., 2016](#)).

- La clarification, qui a une durée d'une heure, a été effectuée par passage dans deux bains de xylène. Cette étape élimine toute trace d'éthanol dans l'échantillon ([Alturkistani et al., 2016](#)).
- L'inclusion (imprégnation), qui a été faite par immersion des cassettes dans deux bains successifs de paraffine de 1h30 chacun à une température de 56°C.

II.2.8.2. Enrobage et confection des coupes

Les échantillons ont été délicatement retirés des cassettes avec une pince puis mis dans des moules en acier inoxydable avant de les remplir de paraffine liquide. Après cela, les moules ont été misés dans la station d'enrobage (Leica EG1150 H+C) qui est composé de deux parties, un coté pour chauffé de distribution de paraffine d'une capacité de 3 litres, avec un plan de travail chauffé et spacieux et des zones de rangement pour les cassettes et les moules d'inclusion et une partie constituée de plaque froide.

Par la suite, les blocs de paraffine ont été démoulés pour y être placés dans un microtome afin de confectionner des coupes d'environ 5 µm. Ces rubans ont été déposés sur des lames marquées recouvertes d'une fine couche d'eau albumineuse, puis immergées un court instant dans un bain marie de 60°C. Après cela, les lames ont été rangées sur un porte-lame, puis placées dans l'étuve pendant une durée de 30 minutes, avant d'être immergées dans un solvant (bain de xylène) pendant la même durée de temps afin d'éliminer toute trace de paraffine, et ainsi permettre la pénétration des colorants hydrophiles dans les tissus.

II.2.8.3. Coloration et montage des coupes

Cette étape a été précédée d'une hydratation consistant en l'immersion des lames dans un bain d'éthanol suivi d'une immersion dans un bain d'eau pour une durée de 10 min chacun. La coloration des lames a été faite avec deux colorants qui permettent de mettre en évidence la morphologie cellulaire et tissulaire : l'hématoxyline basique qui colore le noyau acide (basophile) en bleu-violet et l'éosine acide qui colore le cytoplasme basique (acidophile) en rose ([Kierszenbaum, 2006](#)).

Les lames ont tout d'abord été plongées dans un bain d'hématoxyline pendant 5 minutes, puis rincées à l'eau du robinet. Par la suite, elles ont été plongées dans un bain d'éosine pendant 3 minutes avant de subir un ultime rinçage. La dernière étape de l'histologie est le montage. Elle

se déroule par le passage des lames dans un bain d'éthanol suivi d'un bain contenant un mélange d'éthanol/xylène et pour finir dans deux bains successifs de xylène. Quelques gouttes du baume d'inclusion (Eukitt) ont été déposées sur des lamelles avant d'être placées sur les lames. L'ensemble lames et lamelles a été par la suite séchés à l'air libre.

II.2.8.4. Observation microscopique

Les lames ainsi préparées ont été observées au microscope optique (LEICA DM LS2 Microsystems) à des grossissements (x20 puis x40).

II.3. L'étude *in silico*

II.3.1. Docking moléculaire

II.3.1.1 Préparation de la Cible

La structure cristalline de l'enzyme cible, la 5 α -réductase humaine (fig. 11) (PDB ID : 7BW1) (Xiao *et al.*, 2020), a été obtenues à partir de la banque de données des protéines (PDB). La structure cristalline de protéine a été choisie en fonction de la résolution la plus élevée possible, une résolution de 2.80 Å.

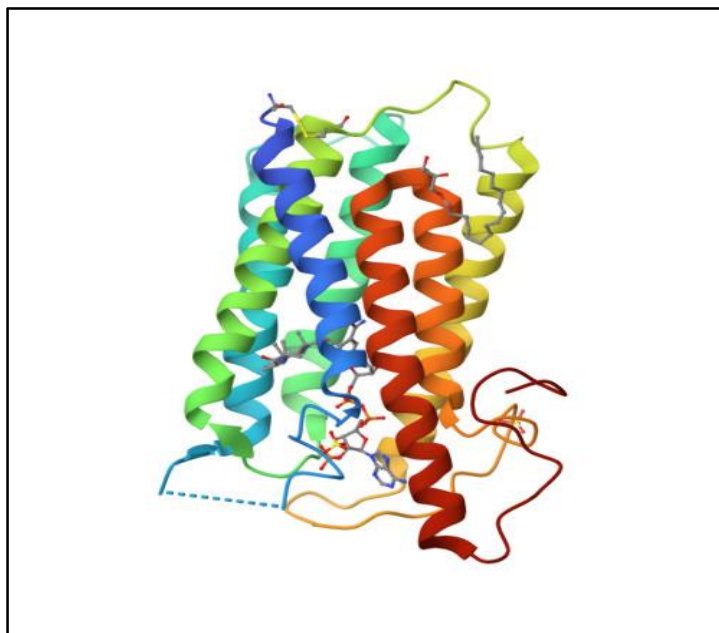


Figure 11 : La structure cristalline de l'enzyme cible ; Stéroïde 5-alpha-reductase (7BW1) ;

Ensuite les étapes suivantes de la préparation de la 7BW1 :

- L'ouverture du programme BIOVIA Discovery Studio 2021 ;

- Sélection de l'inhibiteur co-cristallisé finasteride et l'éliminer ;
- Elimination des molécules d'eau ;
- L'ajout des atomes d'hydrogènes, et l'enregistrement du fichier sous format (PDB) ;
- l'ouverture du programme Autodock Tools 1.5.6 et faire glisser la protéine (format PDB) ;
- L'enregistrement la protéine sous format PDBQT (fig. 12).

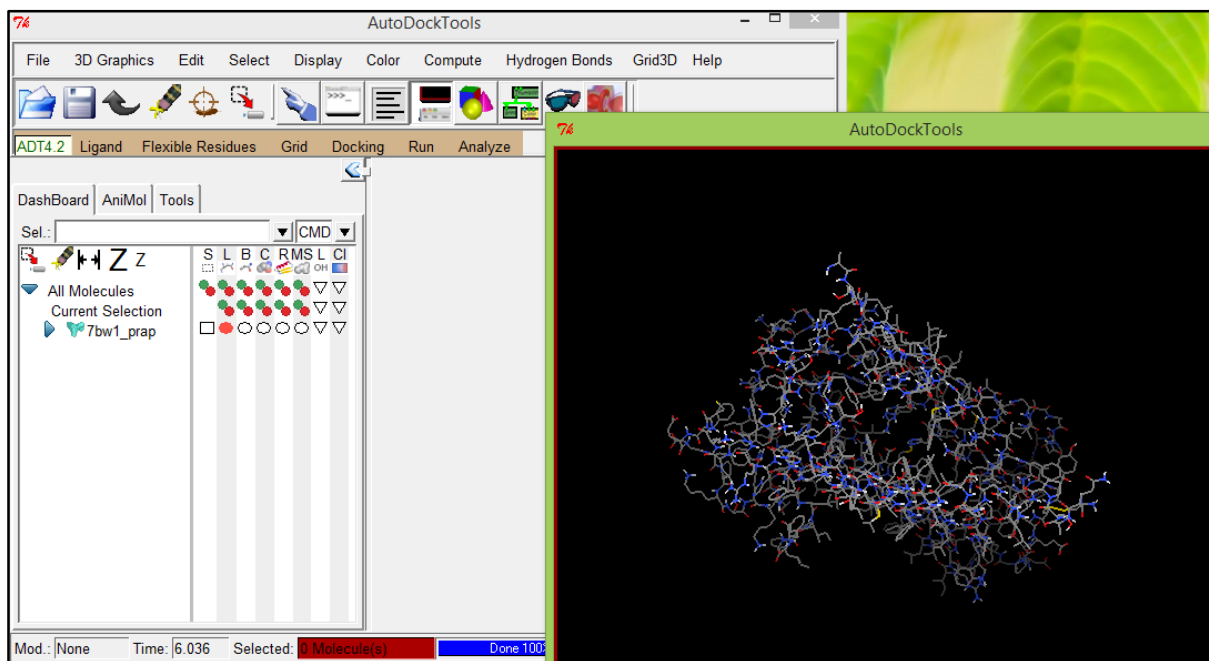


Figure 12: l'enzyme cible ; Stéroïde 5-alpha-reductase (7BW1) préparée.

II.3.1.2 Préparation des ligands

Les modèles des composés de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* ont été réalisés à l'aide du logiciel ACD/ChemSketch (fig. 13), et leur géométrie optimisée selon la théorie de niveau MM2 (annexe 2) utilisant Chem3D Ultra 8.0 (fig. 14), converti en un format approprié pour l'essai de couplage (PDB).

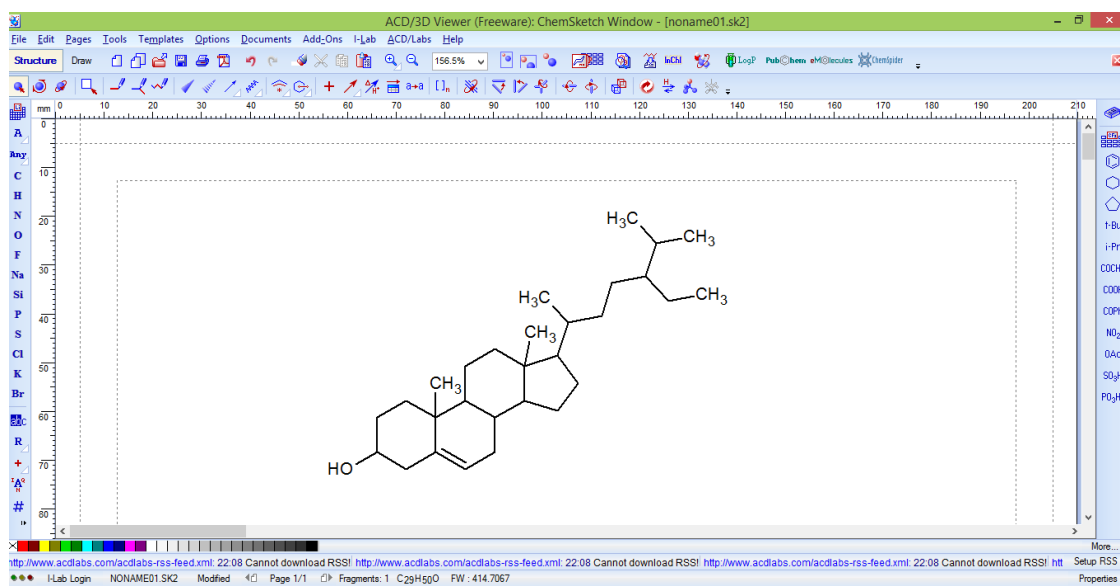


Figure 13: Dessin des ligands avec logiciel ACD/ChemSketch.

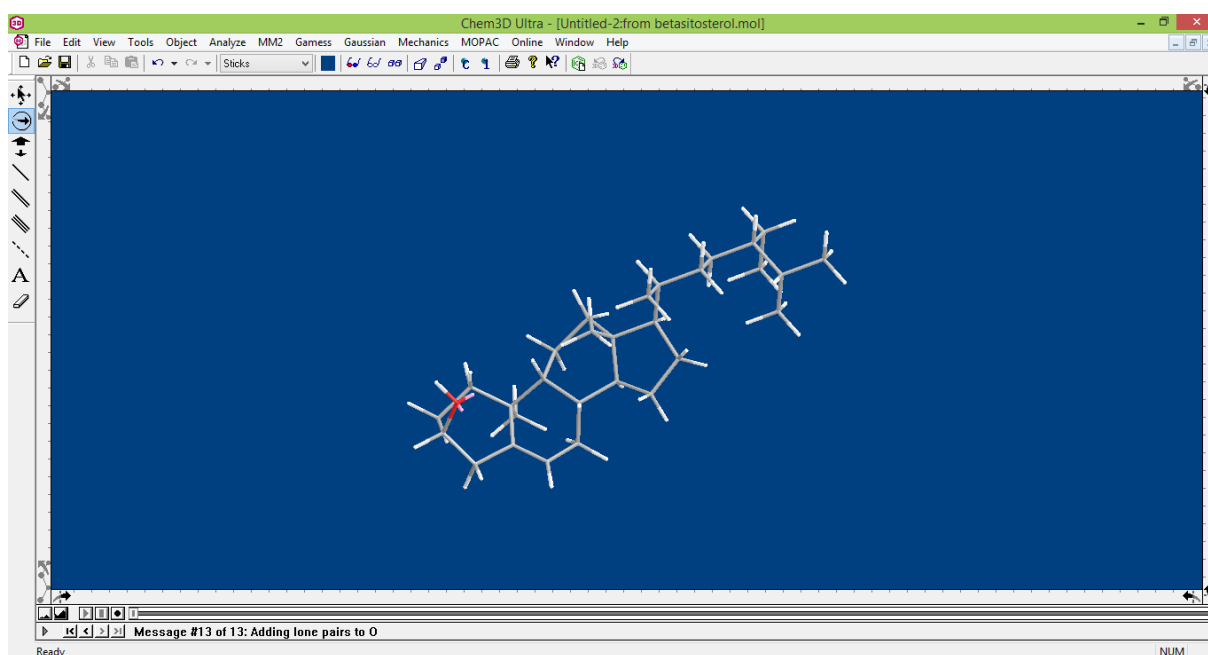


Figure 14: logiciel Chem3D Ultra 8.0.

Les composés ont été importés dans le programme d'outils autodock tools (1.5.6) et sont définis comme ligand ; La structure du ligand sera analysée puis enregistrée sous format PDBQT (fig. 15).

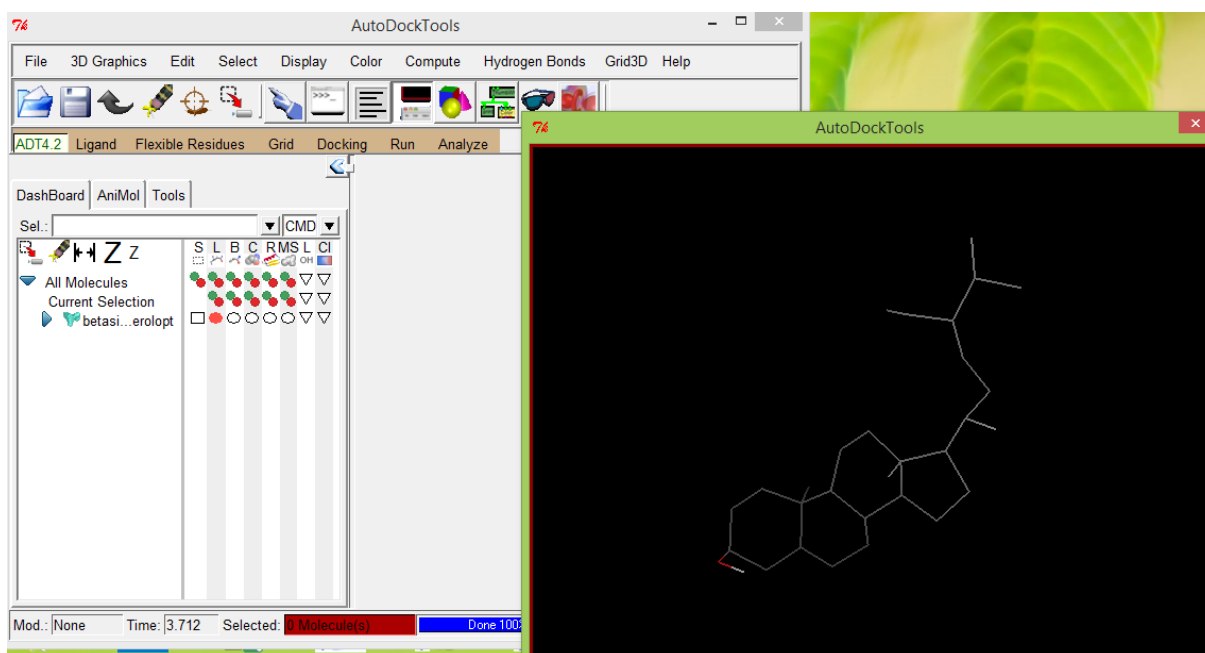


Figure 15: Exemple d'un ligand préparé et optimisé.

II.3.1.3 Définir le site actif ou Grid Box

Le site actif, également appelé "Grid Box" en anglais, est une région tridimensionnelle spécifique et délimitée dans une protéine cible, généralement une enzyme ou un récepteur, où les interactions moléculaires avec un ligand potentiel (molécule de liaison) ont lieu. Cette région est essentielle pour la reconnaissance et la liaison du ligand à la protéine cible, ce qui peut entraîner une réaction biochimique ou une réponse biologique spécifique (Ban *et al.*, 2018).

La "Grid Box" est définie par ses coordonnées spatiales (x, y, z) dans un système de coordonnées tridimensionnel, ainsi que par ses dimensions, qui définissent la taille de la région à explorer lors d'une étude de docking moléculaire (fig. 16).

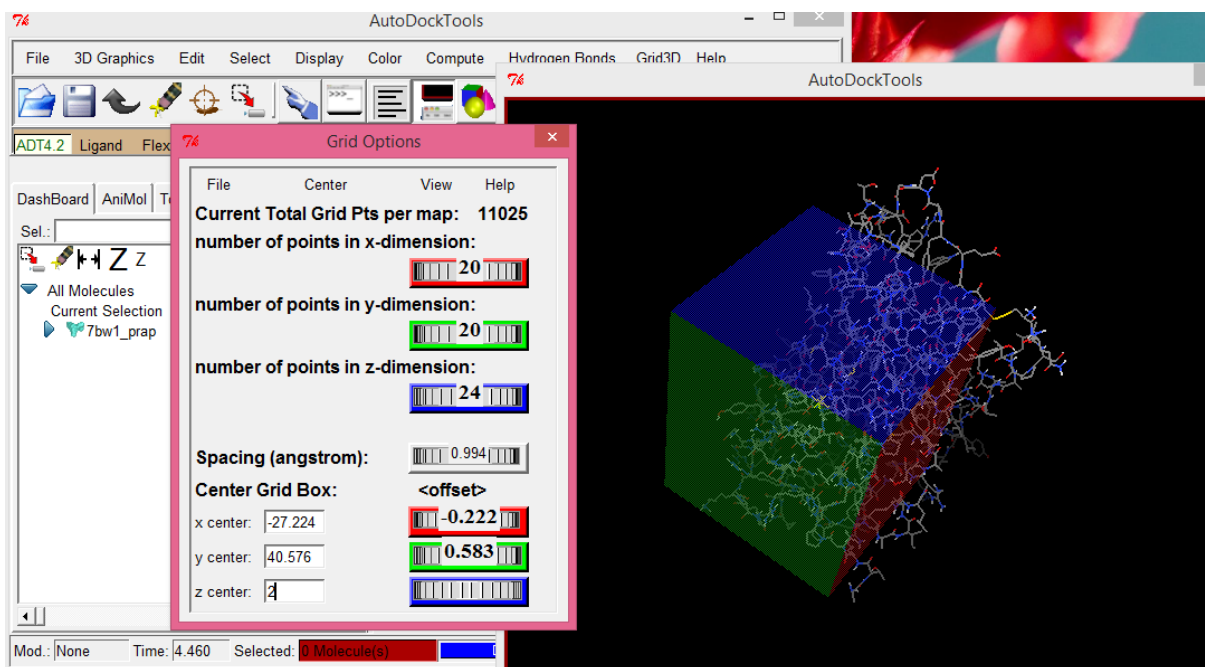


Figure 16: Choix du Grid Box

Ensuite ces dimensions sont enregistrées dans un fichier texte nommé « config.txt ». Un exemple de ce fichier de configuration est illustré ci-dessous (fig. 17).

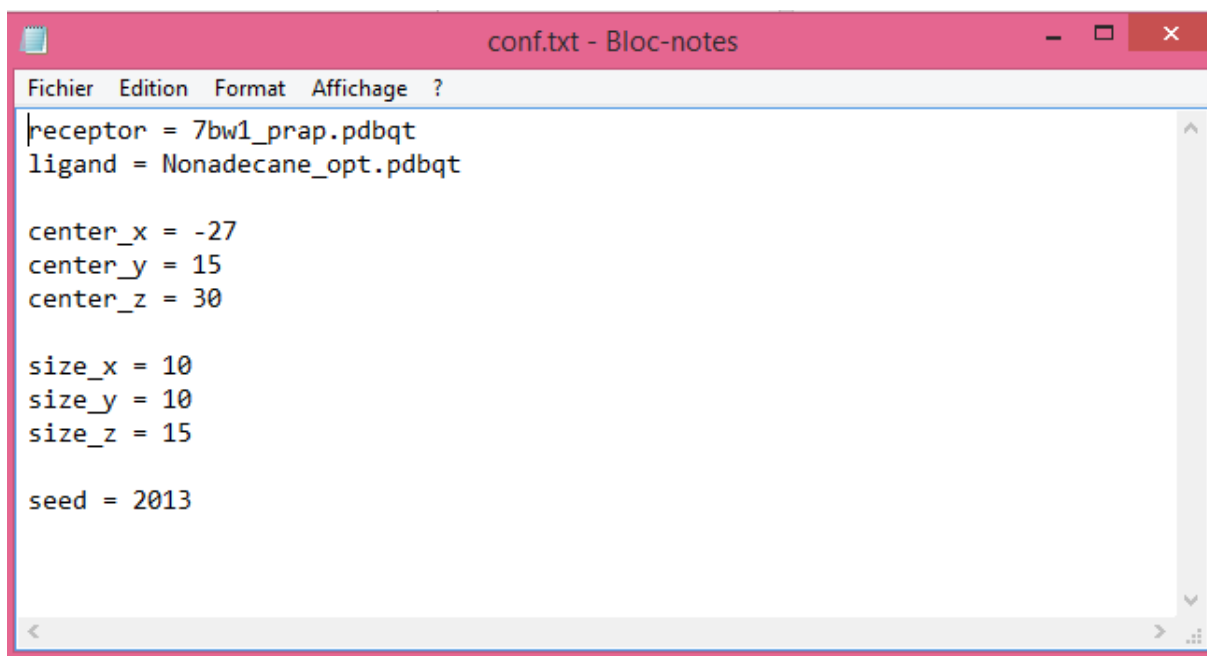
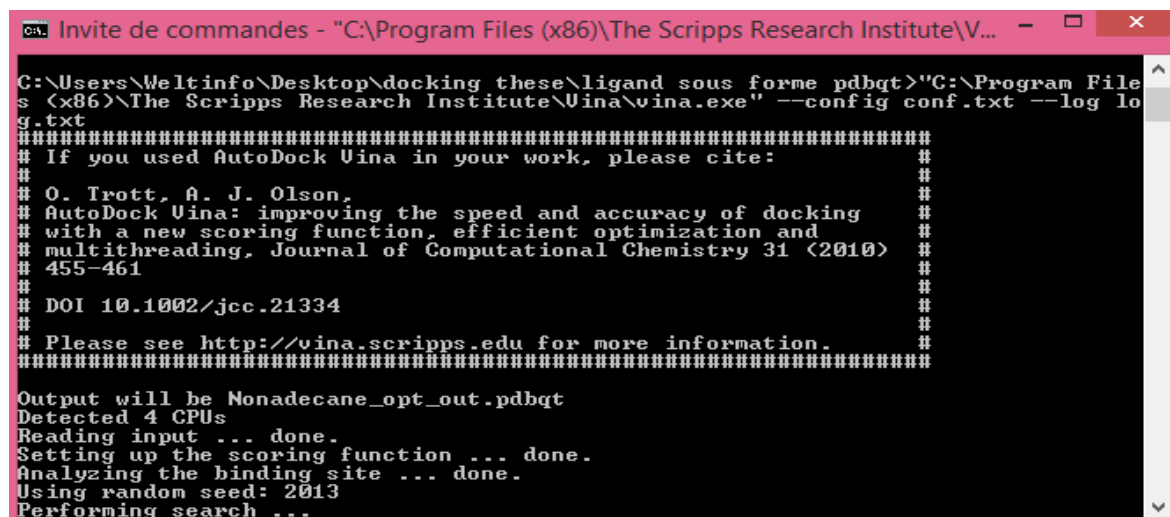


Figure 17: le fichier de configuration.

II.3.1.4 Docking avec autodock vina

Pour initier le processus de docking moléculaire, une invite de commande (cmd) est ouverte en utilisant la barre de recherche. Une fois dans la ligne de commande, la spécification des emplacements des dossiers nécessaires au docking. Cela inclut l'emplacement du dossier où se trouvent les fichiers requis, tels que les récepteurs, les ligands et le fichier de configuration (fig. 18).



```
cmd - Invite de commandes - "C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\V...
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Nonadecane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
```

Figure 18: Invite de commande (cmd) ; Docking par autodock vina.

Une fois que tout est correctement configuré, le processus de docking est lancé. Cela n'implique que le logiciel AutoDock vina (Trott & Olson, 2010), qui a effectué les calculs complexes pour prédire les interactions entre les ligands et le récepteur. Le score de docking généré par AutoDock Vina est basé sur une fonction d'énergie qui évalue la liaison potentielle entre une molécule de ligand et une protéine cible. La formule du score de docking utilisée par Vina est complexe et implique plusieurs termes. Une description simplifiée des principaux composants de la fonction d'énergie utilisée par Vina pour le docking (Trott & Olson, 2010):

$$\text{Score de Docking (vina)} = \text{Energie interne du ligand} + \text{Energie interne de la protéine} + \text{Energie de la liaison}$$

Où :

- ❖ **Énergie interne du ligand** : Cette composante mesure l'énergie interne du ligand en termes d'énergie de liaison, d'énergie de torsion et d'énergie de Van der Waals.
- ❖ **Énergie interne de la protéine** : Cette composante mesure l'énergie interne de la protéine en termes d'énergie de torsion et d'énergie de Van der Waals.

❖ **Énergie de la Liaison** : Cette composante évalue l'énergie de liaison entre le ligand et la protéine, prenant en compte les interactions électrostatiques et les interactions de type H-bond.

L'énergie libre de liaison ($\Delta G_{binding}$) dans le contexte du docking moléculaire. Cette formule divise l'énergie libre de liaison en différents composants énergétiques (Morris *et al.*, 1998) :

$$\Delta G_{binding} = \Delta G_{vdW} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{desolv} + \Delta G_{tors}$$

Où :

ΔG_{vdW} : l'énergie de Van der Waals, qui mesure les forces d'attraction et de répulsion entre les atomes du ligand et de la protéine.

ΔG_{elec} : l'énergie électrostatique, qui mesure les interactions électrostatiques entre les charges positives et négatives du ligand et de la protéine.

ΔG_{hbond} : l'énergie de liaison hydrogène, qui mesure les interactions de type liaison hydrogène entre le ligand et la protéine.

ΔG_{desolv} : l'énergie desolvatation, qui mesure les changements dans l'énergie libre associés à la libération ou à la liaison de molécules d'eau lors de la formation du complexe ligand-protéine.

ΔG_{tors} : l'énergie de torsion, qui mesure les coûts énergétiques associés à la torsion des liaisons dans le ligand.

En générant ainsi une liste de poses possibles, généralement sous forme d'un tableau de 10 poses (annexe 3).

Enfin, pour analyser les résultats du docking de manière plus détaillée le logiciel Discovery 2021 est utilisé pour visualiser les poses générées. Ces visualisations permettent d'examiner les interactions moléculaires entre les ligands et le site actif de la protéine cible, ce qui est essentiel pour évaluer la faisabilité d'une liaison et pour concevoir de nouvelles molécules potentiellement actives. La figure 19 résume les étapes de docking moléculaire.

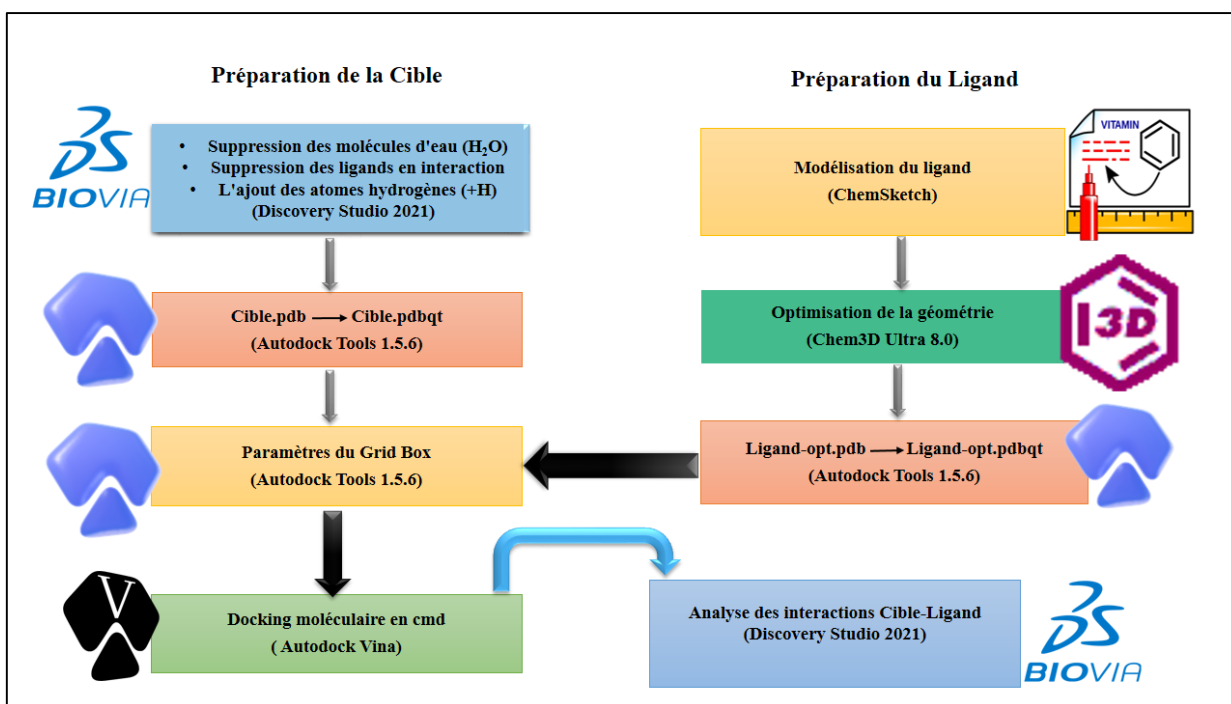


Figure 19: les étapes du docking moléculaire.

II.3.2. Prédiction ADMETox

Dans le cadre de l'étude, trois serveurs distincts ont été utilisés, à savoir SwissADME et pkCSM pour anticiper les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques, ainsi que admetSAR pour anticiper la toxicité.

II.3.2.1. SwissADME et pkCSM

SwissADME et pkCSM sont des outils en ligne : <http://www.swissadme.ch/> réputés pour leurs capacités prédictives concernant les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des petites molécules. Ils proposent une gamme de modèles et d'algorithmes prédictifs qui peuvent fournir des informations précieuses sur divers aspects de la découverte et du développement de médicaments. Certaines de ses principales capacités prédictives comprennent :

1. **Propriétés physico-chimiques :** SwissADME peut prédire un large éventail de propriétés physico-chimiques, notamment le poids moléculaire, la lipophilie (logP), la solubilité

dans l'eau, les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, ainsi que le nombre de liaisons rotatives. Ces propriétés sont cruciales pour comprendre le comportement d'une molécule dans les systèmes biologiques, son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination (ADME), ainsi que son potentiel en tant que candidat médicamenteux.

2. Propriétés pharmacocinétiques : L'outil peut estimer d'importants paramètres pharmacocinétiques tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME). Cela comprend les prédictions de la biodisponibilité par voie orale, de la pénétration de la barrière hémato-encéphalique et de la stabilité métabolique, tous cruciaux pour évaluer le potentiel d'une molécule en tant que candidat médicamenteux.

3. Conformité aux critères de médicament et de chimie médicinale : SwissADME propose des évaluations de la conformité d'une molécule aux lignes directrices de chimie médicinale couramment acceptées, telles que la règle des cinq de Lipinski, ces lignes directrices aident les chercheurs à identifier les composés aux propriétés proches de celles des médicaments et à guider leurs efforts de découverte de médicaments.

4. Visualisation et interprétation : L'outil offre une visualisation conviviale des propriétés prédites, le rendant accessible aussi bien aux chimistes computationnels qu'aux non-experts. Il génère des graphiques et des tableaux faciles à interpréter, facilitant la prise de décision dans les projets de découverte de médicaments.

Un radar de biodisponibilité était dessiné pour chaque molécule ayant une forte interaction avec la cible, c'est un graphique qui met en avant six caractéristiques essentielles pour évaluer la capacité d'une molécule à être efficacement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale. Chacune de ces caractéristiques est représentée par une plage de valeurs idéales, symbolisée par une zone rose sur le graphique. Pour qu'une molécule ait une biodisponibilité orale optimale, il est nécessaire que :

➤ La fraction Csp³ (la proportion de carbones ayant une hybridation sp³) se situe entre 0,25 et 1.

- La polarité de la molécule, évaluée par la TPSA (Topological Surface Area), se situe entre 20 et 130 Å².
- L'insolubilité, mesurée par logs (calculé avec le modèle ESOL), ne dépasse pas 6.
- La lipophilie (XLOGP3) se situe entre -0,7 et +5,0.
- Le poids moléculaire se situe entre 150 g/mol et 500 g/mol.
- La flexibilité de la molécule ne comporte pas plus de 9 liaisons rotatives.

Une molécule est considérée comme prometteuse sur le plan médicamenteux lorsque sa ligne rouge sur le graphique est entièrement contenue dans la zone rose. Toute déviation de cette ligne indique des propriétés physicochimiques qui pourraient compromettre sa biodisponibilité orale.

Pour prédire les propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) des meilleures molécules de l'extrait éthérique d'*Urtica dioica* (UDEE), le serveur SwissADME et pkCSM ont été utilisés. Voir l'interface d'accueil la Figure 20 et Figure 21.

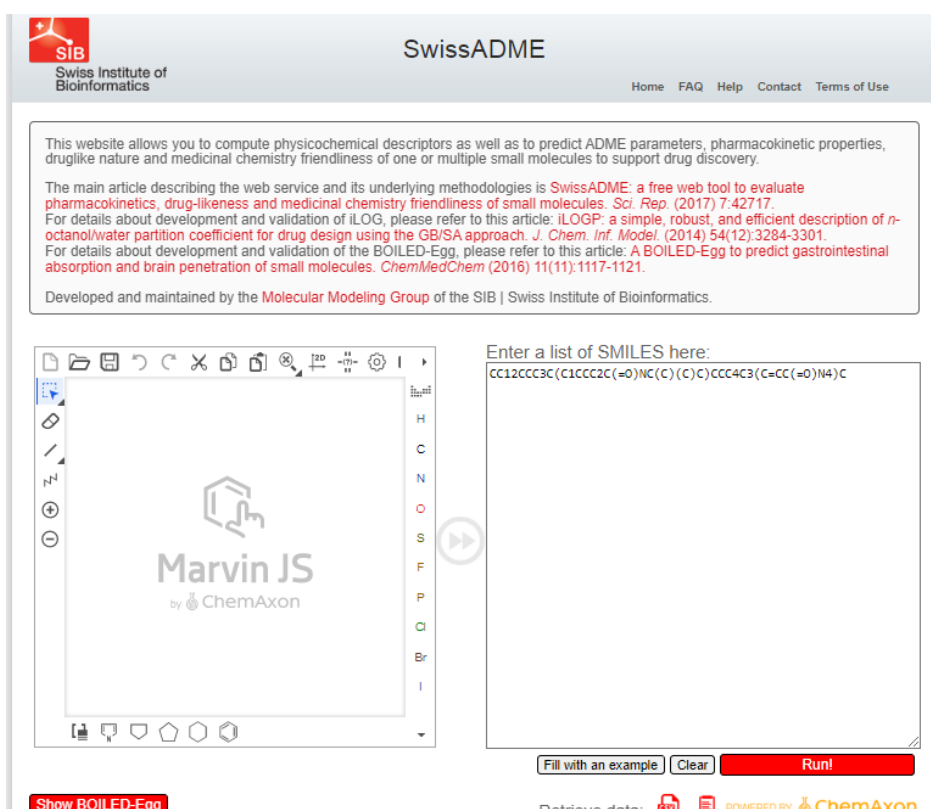


Figure 20: Serveur SwissADME

pkCSM - pharmacokinetics

pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures

Douglas E. V. Pires, Tom L. Blundell, David B. Ascher
Journal of Medicinal Chemistry, 58 (9), p. 4088-4072, 2016.

Abstract

Modern high throughput drug discovery approaches have increased the numbers of lead compounds being identified, and in shorter time frames than traditional medicinal chemistry, however many of these promising compounds often fail because of unsatisfactory ADMET properties. In silico screening approaches help to reduce these risks. Here we propose a novel approach to the prediction of pharmacokinetic properties, called pkCSM, which relies on graph-based signatures. These encode distance patterns between atoms and are used to represent the small molecule and to train predictive models.

The pkCSM signatures were successfully used across five main different pharmacokinetic properties classes to develop predictive regression and classification models. We show that pkCSM performs as well or better across different pharmacokinetic properties than other freely available methods. Here we present a web server to provide an integrated freely available platform to rapidly screen multiple pharmacokinetic properties.

Available Resources

- pkCSM**: Small-molecule pharmacokinetics prediction
- License**: Server licensing for non-academic use
pkCSM does not require a license for academic studies

Instituto René Rachou FIOCRUZ MINAS | THE UNIVERSITY OF MELBOURNE | UNIVERSITY OF CAMBRIDGE | FREE SOFTWARE

Best viewed using Chrome on 1280x1024 resolution and above

Figure 21: Serveur pkCSM

II.3.2.2. AdmetSAR (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity structure-activity relationship)

AdmetSAR est un outil et un serveur informatique utilisés dans le domaine de la chimio-informatique et de la découverte de médicaments. Il est spécialement conçu pour prédire la toxicité potentielle des petites molécules. Le nom "AdmetSAR" est une abréviation qui se rapporte aux termes suivants :

ADMET : Il s'agit d'un acronyme qui englobe les domaines de l'Absorption, de la Distribution, du Métabolisme, de l'Excrétion, et de la Toxicité. Ces cinq aspects sont essentiels à la compréhension de la manière dont une substance chimique est traitée par l'organisme et de ses effets potentiels sur la santé.

SAR : Cela signifie Structure-Activity Relationship, ou en français, Relation Structure-Activité. Les SAR sont des principes fondamentaux en chimie médicinale qui cherchent à établir des liens entre la structure chimique d'une molécule et son activité biologique, y compris sa toxicité.

Ainsi, AdmetSAR combine ces deux éléments pour fournir des prédictions informatiques sur la toxicité des molécules en fonction de leur structure chimique et de leurs propriétés. Il aide les chercheurs en chimie médicinale et en développement de médicaments à évaluer les risques potentiels associés à de nouvelles substances chimiques, en identifiant celles qui pourraient poser des problèmes de sécurité. Sa page d'accueil, illustrée dans la figure ci-dessous ([fig. 22](#)), offre un accès convivial à ses fonctionnalités.

The screenshot shows the AdmetSAR 2.0 web interface. At the top, there is a navigation bar with the logo 'admetSAR' and the text 'Old version is still available' on the left, and 'Predict | Optimize | About' on the right. Below the navigation bar is a central banner with the text 'Welcome to admetSAR' and a sub-header 'A comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties'. Below this banner is a 'Predict' section with a 'Draw molecule' button and a text input field for SMILES, followed by a 'Predict' button and radio buttons for 'Predict ADMET properties' (selected) and 'Use old version (admetSAR1)'. The main content area is divided into 'Main features' (listing A, D, M, E, T categories) and 'What is admetSAR' (with a 'Read More' button). A 'News and updates' section lists recent publications. A 'Functions of admetSAR' section lists prediction capabilities like ADMET risk filters and toxicity prediction.

Figure 22: serveur AdmetSAR 2.0.

Dans notre recherche, nous avons utilisé le serveur AdmetSAR 2.0 pour évaluer la toxicité potentielle des ligands les plus prometteurs de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica doica*. Notre analyse a porté sur différents aspects de la toxicité, notamment :

- 1. Inhibition du gène HERG (Human Ether-a-go-go-Related Gene) :** Ce critère permet de classer les molécules en tant qu'inhibiteurs puissants de l'HERG si leur pIC₅₀ est supérieur à 6,0 mol/L, ou en tant qu'inhibiteurs faibles de l'HERG si leur pIC₅₀ est inférieur ou égal à 6,0

mol/L. Le pCI50 représente le logarithme négatif de la valeur de la CI50 (concentration inhibitrice médiane) lorsqu'elle est exprimée en molaire (Cheng et al., 2012).

2. Toxicité aiguë chez le rat : Pour cette catégorie, un modèle QSAR basé sur une base de données de 10 207 molécules avec des valeurs de DL50 (dose létale médiane) pour les rats a été utilisé pour prédire les DL50 en mg/L. (Cheng et al., 2012)

3. Mutagenèse d'AMES : Cette catégorie se base sur une base de données de 8 445 composés, comprenant 4 912 produits chimiques toxiques selon le test d'AMES et 3 533 produits chimiques non toxiques selon le même test (Cheng et al., 2012).

4. Toxicité orale aiguë : Cette catégorie classe les composés en quatre catégories (Kennedy et al., 1986):

- Catégorie I : $DL50 \leq 50$ mg/kg,
- Catégorie II : pour DL50 compris entre 50 et 500 mg/kg,
- Catégorie III : pour DL50 compris entre 500 et 5000 mg/kg,
- Catégorie IV : pour $DL50 > 5000$ mg/kg.

Ces évaluations de toxicité étaient essentielles pour évaluer la sécurité et la viabilité des ligands potentiels de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* dans le cadre de notre recherche.

II.4. Analyse statistique

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm écart type. Ils sont traités par le logiciel SPSS version 22. Ils sont soumis à une analyse de la variance ANOVA à un facteur. Le test statistique utilisé est le test Dunetts La valeur trouvée peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

- $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative
- $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative
- $0,05 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative
- $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative.

Chapitre III :
Résultats et discussion

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Identification des composés d'extrait éthérique d'*Urtica dioica*

Résultats

L'analyse GC/MS a permis d'identifier 21 composés de différents groupes (tableau 9), tels que des cétones (1-(3-Pyridinyl)éthanone), des acides gras (acide hexadécanoïque, acide cis-9-octadécénoïque), des alcools (1-Dodécanol, 2-octyl), des alcanes (nonadécane, heptadécane), des esters (gamma.- Dodécalactone), des aldéhydes ((Z)-7-Hexadécénal), et d'autres composés complexes.

Certains composés sont présents en quantités significatives dans l'extrait, cas de l'acide pentadécanoïque (19.60%) et l'acide 9,12-octadécadiénoïque (17.41%). Ces composés pourraient être des constituants majeurs de l'échantillon d'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* UDEE. D'autres composés, comme le nonadécane (0.12%) et l'acide cis-9-octadécénoïque (0.11%), sont présents en quantités très faibles.

Parmi les composés identifiés, la présence du phytostérol comme le β -sitostérol (beta-Sitosterol) en un temps de rétention de 35.89 minutes et une concentration relative de 4.09%, et le stéroïde, qui appartient plus précisément à la famille des pregnanes le 14- β -H-pregna. Le chromatogramme de la GS/MS et les spectres de masse de chaque molécule sont représentés dans l'annexe 1.

Discussion

Les acides gras jouent un rôle majeur dans le maintien de la santé physiologique. Cela comprend des rôles fondamentaux importants, tels que le stockage, le transport de l'énergie, la régulation des gènes, ainsi que l'isolation thermique et électrique dans les cellules. De plus, les acides gras agissent comme des éléments constitutifs des membranes cellulaires, tout en facilitant la signalisation cellulaire (Rustan & Drevon, 2001). Les acides gras peuvent fournir des avantages directs et étendus pour la santé, notamment des activités anti-inflammatoires, anti-tumorales, anti-hypertensives et antidiabétiques (Nagao & Yanagita, 2005).

Tableau 9 : Composition chimique de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE)

S.no	Nom du composé	TR (min)	%	formule moléculaire
1	1-(3-Pyridinyl) éthanone	6.887	9.06	C ₇ H ₇ NO
2	Nonadécane	10.939	0.12	C ₁₉ H ₄₀
3	Vanilline	11.006	0.30	C ₈ H ₈ O ₃
4	Acide hexadécanoïque	17.374	15.10	C ₁₆ H ₃₂ O ₂
5	Acide cis-9-octadécénoïque	17.574	0.11	C ₁₈ H ₃₄ O ₂
6	Acide nonanoïque	18.898	0.28	C ₉ H ₁₈ O ₂
7	Acide 9,12-octadécadiénoïque	19.362	17.41	C ₁₈ H ₃₂ O ₂
8	(Z)-7-Hexadécénal	19.698	0.87	C ₁₆ H ₃₀ O
9	1,54-Dibromotétrapentacontane	20.264	0.55	C ₅₄ H ₁₀₈ Br ₂
10	gamma.- Dodécalactone	22.010	0.89	C ₁₂ H ₂₂ O ₂
11	Heptadécane	24.271	1.43	C ₁₇ H ₃₆
12	1, 1, 3,6-Tétraméthyl-2-(3, 6, 10, 13,14-pentaméthyl-3-éthyl-pentadécyl) cyclohexane	28.058	2.19	C ₃₂ H ₆₄
13	1-Dodécanol, 2-octyl	29.460	2.77	C ₂₀ H ₄₂ O
14	2-Méthyltétracosane	30.688	3.35	C ₂₅ H ₅₂
15	Acide eicosanoïque	31.788	4.17	C ₂₀ H ₄₀ O ₂
16	1-Décanol, 2-hexyl	32.793	4.31	C ₁₆ H ₃₄ O
17	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro[4,5]déca-6,9-dién-8-one	33.733	4.88	C ₁₇ H ₂₆ O ₂
18	Hexacosyl nonyl éther	34.745	4.78	C ₃₅ H ₇₂ O
19	β-Sitostérol	35.894	4.09	C ₂₉ H ₅₀ O
20	Acide pentadécanoïque	36.461	19.60	C ₁₅ H ₃₀ O ₂
21	(14β)-Pregnane	37.239	3.75	C ₂₁ H ₃₆

TR : temps de rétention

Les composés identifiés ont des propriétés bioactives communes, notamment antioxydantes, anti-inflammatoires, hypocholestérolémiantes, préventives du cancer, antifongiques, antibactériennes, anti-acné, anti-coronariennes, anti-eczémateuses et insecticides (Grauso et al., 2020).

Le β -sitostérol est un stérol végétal qui est largement répandu dans le règne végétal, notamment dans les plantes à graines et les fruits. Il fait partie de la famille des phytostérols, qui sont des composés naturels similaires au cholestérol. Le β -sitostérol est connu pour ses propriétés bénéfiques pour la santé. Il est souvent utilisé comme complément alimentaire en raison de ses effets potentiels sur la réduction du cholestérol sanguin (Luz Fernandez & Vega-López, 2005), l'amélioration de la fonction immunitaire et anti-inflammatoire, ainsi que ses propriétés antioxydantes. Il peut également avoir des effets bénéfiques sur la prostate et la santé cardiovasculaire.

Il existe des travaux suggérant que certains composants chimiques extraits de *Urtica dioica* ont la capacité d'inhiber certains processus pathophysiologiques dans l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Nahata et Dixit (2012) ont démontré que les extraits de racine d'*Urtica dioica* et l'extrait éthanolique d'*Urtica dioica* présentaient une activité inhibitrice élevée de l'enzyme 5- α réductase grâce à plusieurs ingrédients actifs, dont le β -sitostérol. Cependant, il n'est pas complètement clair quel composant est exactement responsable de cet effet, ni la durée de traitement efficace.

Les recherches menées par Saponaro et al. (2020) mettent en évidence l'importance des composés présents dans l'extrait des racines d'*Urtica dioica* qui ont des effets anti-inflammatoires et réduisent les niveaux des espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'interleukines pro-inflammatoires et de NF- κ B translocalisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate.

III.2. Détermination du poids corporel, du poids prostatique, de la taille et de l'index prostatique

Résultats

Les changements morphologiques de la prostate chez les cinq groupes des rats ont été observés après 28 jours. Comme le montre la figure 23 par rapport au groupe 2 non traité, il y a eu divers degrés de rétrécissement dans les autres groupes. Des changements morphologiques irréguliers

de la prostate ont été observés dans le groupe atteint de l'hypertrophie bénigne de prostate et non traité (groupe 2).

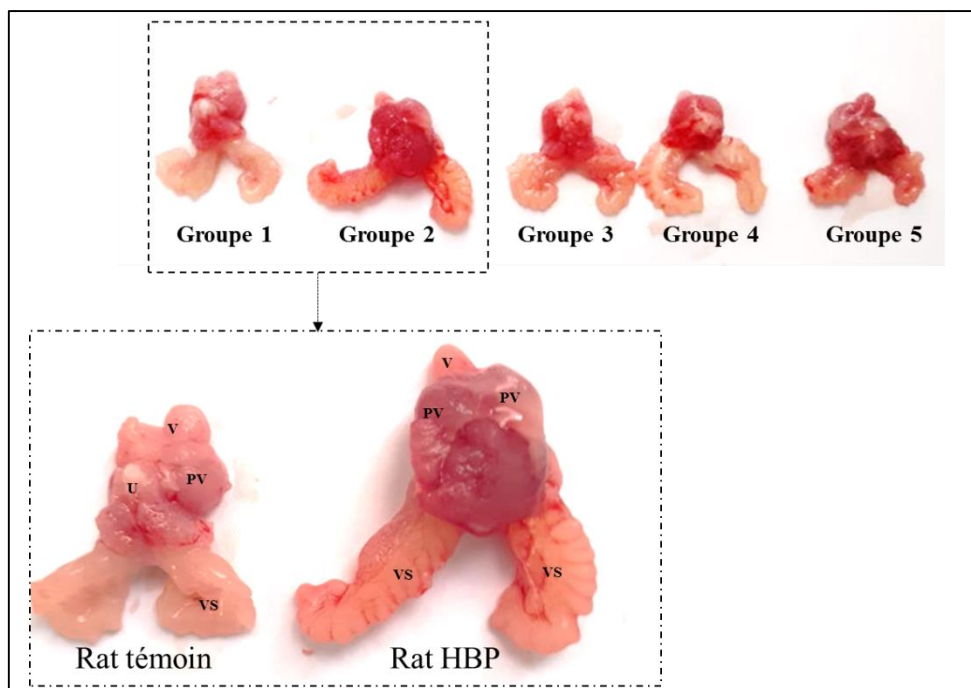


Figure 23 : Effet d'UDEE sur l'hypertrophie bénigne de la prostate A) Image représentative montrant les changements de la prostate de chaque groupe ; V= vessie, PV= Prostate Ventrale, VS=Vésicule Séminal, U=Urètre.

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Le [tableau 10](#) résume les résultats du poids corporel, le poids de la prostate et l'index prostatique (IP) chez les rats des différents groupes. L'IP du groupe atteint de l'HBP le groupe 2 (5.05) était significativement plus élevé ($P < 0,01$) que celui du groupe témoin (groupe 1) (2.08), ce qui indique que la testostérone propionate a induit avec succès l'hypertrophie bénigne de prostate chez les rats. Comparativement aux rats du groupe 2, le groupe atteint de l'HBP et traité avec 100 mg/kg d'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (groupe 4), et le groupe atteint de l'HBP et traité avec 5mg/kg de finastéride (groupe 5), ont été associés à une réduction significative ($P < 0,01$) du poids et des indices de la prostate. Tandis que le groupe qui prenait uniquement 100 mg/kg d'UDEE et non atteint de l'hypertrophie bénigne de prostate (groupe 3) n'a montré aucune signification ($P > 0,05$) par rapport au groupe témoin. De plus, il n'y avait aucune différence significative dans le poids corporel des rats entre les groupes ([tableau 10](#)).

Tableau 10 : Les effets de l'UDEE sur le poids et l'index prostatique.

Groupes	Poids corporel (g) 28eme jours	Poids de prostate (mg)	IP (PP/PC)
Groupe 1	188 ± 8.90	391.16 ± 41.44	2.08 ± 0.20
Groupe 2	199.16 ± 8.48	1006.83 ± 58.91 ^{**}	5.05 ± 0.26 ^{**}
Groupe 3	201.66 ± 6.82	364.66 ± 28.98	1.81 ± 0.16
Groupe 4	179.5 ± 6.56	665.83 ± 73.11 ^{##}	3.70 ± 0.29 ^{##}
Groupe 5	190.41 ± 8.50	664.66 ± 75.48 ^{##}	3.49 ± 0.42 ^{##}

^{**} P < 0,01, par rapport aux rats témoins ^{##} P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

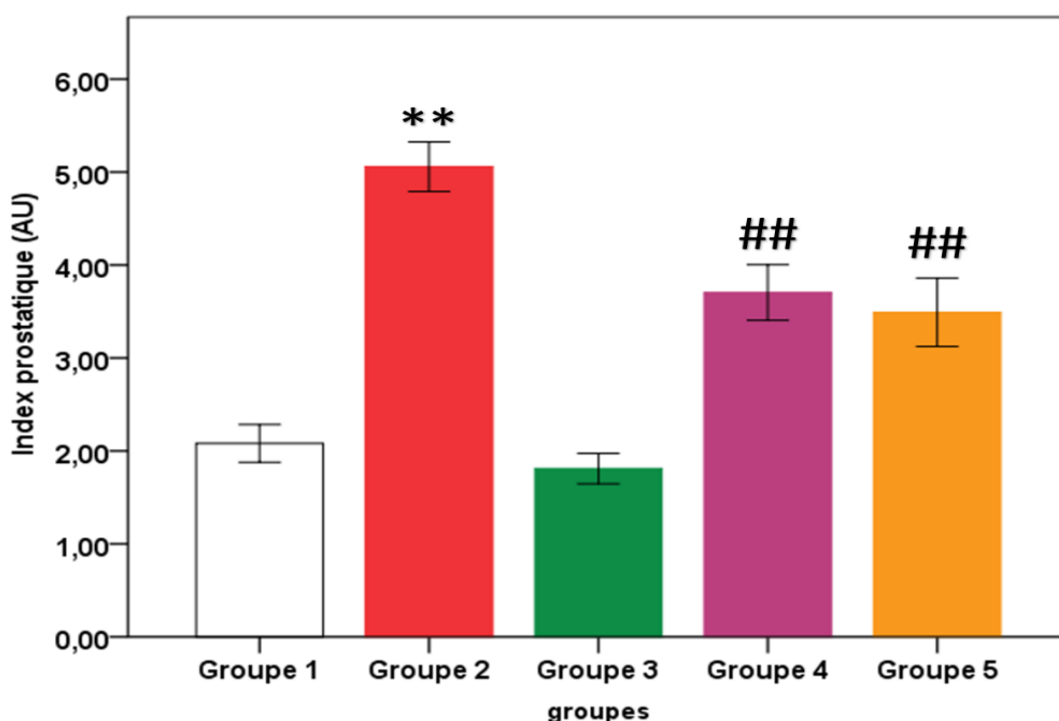


Figure 24: Index prostatique. Les données sont exprimées en ET moyen.

^{**} P < 0,01, par rapport aux rats témoins ^{##} P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Discussion

Dans la présente étude, l'hypertrophie bénigne de la prostate a été induite par l'injection sous-cutanée de la testostérone propionate chez 18 rats Wister (groupes 2, 4 et 5). Par rapport au groupe non traité (Groupe 2), le traitement par UDEE (100 mg/kg) pendant 28 jours a inhibé de façon significative la croissance de la prostate, qui a été observée par la taille de la prostate et l'index prostatique IP après l'établissement du modèle HBP.

L'hypertrophie de la prostate est un indicateur d'HBP. L'élargissement résulte de l'augmentation du nombre de cellules épithéliales et stromales (hyperplasie), ce qui augmente le poids prostatique (Collins et al., 1993). Les extraits de racines d'ortie (*Urtica dioica*) ont été largement utilisés en association avec le palmier de Floride (*Sabal serrulata* ou *Serenoa repens*) grâce à leurs bienfaits synergiques sur le traitement de l'HBP (Koch, 2001). Dans la présente étude, il a été observé une réduction significative du poids de la prostate chez les rats atteints d'HBP après un traitement par l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* à une dose de 100 mg/kg, ce qui confirme le rôle bénéfique de l'extrait d'*Urtica dioica* et qui pourrait refléter un effet thérapeutique de cette plante sur l'hypertrophie bénigne de la prostate induite.

III.3. Volume et obstruction urinaire

Résultats

Chez le groupe témoin (groupe 1), le volume urinaire moyen dans ce groupe reste relativement constant tout au long de l'expérience, avec des valeurs autour de 5.97 mL/24h.

À mesure que l'hyperplasie progressait, le flux urinaire diminuait, et une réduction drastique a été observée après 28 jours de traitement dans le groupe non traité (groupe 2) (de 5.97 mL au J0 à 4.19 mL au J28). Ces valeurs plus basses suggèrent une altération de la fonction urinaire associée à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les rats qui ont reçu à la fois le traitement de 100 mg/Kg d'UDEE ou traités avec 5 mg/Kg de finastéride et ont été induits pour développer une HBP (groupes 4 et 5), montrent des volumes urinaires similaires au groupe 2 jusqu'au 14^{ème} jour. Cependant, à partir du 21^{ème} jour, les

volumes urinaires augmentent légèrement chez le groupe 4 et le groupe 5, avec des valeurs autour (5.89 mL contre 5.06 mL, respectivement) (tableau 11).

Tableau 11 : Les volumes urinaires moyens (exprimés en ml/24h) mesurés chez les Wistar albinos.

Groupes	Volume urinaire (ml/24h)				
	Jour ₀	Jour ₇	Jour ₁₄	Jour ₂₁	Jour ₂₈
Groupe 1	5.97 ±0.09	5.97±0.06	6.15±0.71	6.09±0.79	6.32±0.74
Groupe 2	5.97±0.06	5.87±0.03	4.79±0.04 **	4.37±0.08 **	4.19±0.17 **
Groupe 3	5.94±0.12	6.30±0.58	6.84±0.19	7.07±0.1 **	7.07±0.06 **
Groupe 4	5.99±0.07	5.77±0.11	5.87±0.12 ##	5.86±0.11 ##	5.89±0.11 ##
Groupe 5	5.99±0.04	5.85±0.03	5.42±0.25 **	5.03±0.07 ##	5.06±0.05 ##

** P < 0,01, par rapport aux rats témoins ## P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Les rats du groupe non traité (groupe 2) présentent un pourcentage d'obstruction urinaire de 29.81 % (tableau 12). Cela indique une obstruction significative du flux urinaire due à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Le pourcentage d'obstruction du flux urinaire pour les groupes traités groupe 4 et le groupe 5 était de 1.66% et 15.52% respectivement, cela indique une réduction significative de l'obstruction urinaire après le traitement avec l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* et le finastéride chez les rats atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. Aucune obstruction urinaire n'a été observée dans les groupes CN et UDEE.

Tableau 12: Pourcentage d'obstruction urinaire

Groupes	Obstruction urinaire (%) : (U0-U28)/U0*100
Groupe 1	/
Groupe 2	29.81
Groupe 3	/
Groupe 4	1.66
Groupe 5	15.52

U0 : les mesures d'urine au début de l'étude (Jour0)/U28 : les mesures d'urine prises après une période de 28 jours(Jour28).

Discussion

La prolifération anormale des cellules stromales prostatiques entraîne la formation de nodules discrets dans la région périurétrale, ce qui entraîne une rétention urinaire aiguë et chronique, une obstruction de la vessie, une infection des voies urinaires, une urosepsie, des calculs vésicaux et une hématurie (Chokkalingam et al., 2012). Il existe donc une relation positive significative entre l'hypertrophie bénigne de la prostate et l'obstruction de la vessie (Inamura et al., 2018). Dans la présente étude, l'obstruction de la production urinaire dans le groupe atteint d'HBP et traité avec l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* 100mg/Kg (groupe 4) était significativement plus faible que dans le groupe traité avec le finastéride. Les résultats ont montré que l'efficacité de l'extrait d'*Urtica dioica* est comparable à celle du finastéride dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU).

III.4. Mesure de la concentration sérique de testostérone

Résultats

Une valeur élevée marquée de la testostérone a été observée dans le groupe 2 non traité (57.62 ± 6.51), qui est augmenté d'environ 96.81 % par rapport aux témoins (groupe 1). Au contraire, les rats des groupes traités (les groupes 4 et 5) ont affiché une diminution de 72 % et 69.89 %, respectivement, par rapport au groupe 2 non traité (fig. 25).

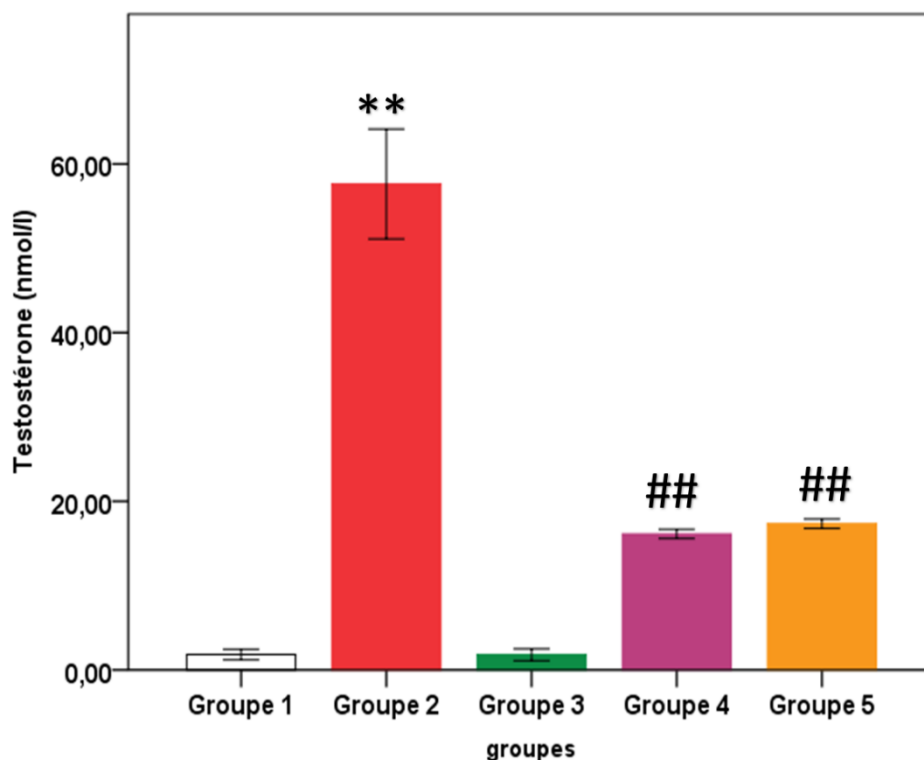


Figure 25: Effet du traitement par UDEE sur le Testostérone sérique.

Les données sont exprimées en ET moyen. ** P < 0,01, par rapport aux rats témoins ## P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Discussion

L'hypertrophie bénigne de prostate est une maladie liée à plusieurs facteurs, y compris le facteur hormonal où la signalisation des androgènes par ses récepteurs est connue pour jouer un rôle primordial dans la pathogenèse du l'HBP. De plus, [McVary \(2006\)](#) a signalé que la testostérone peut causer une obstruction avec ou sans contractions instables du détrusor et qu'elle peut également induire des changements dans le réflexe urinaire. Chez les rats juvéniles, la testostérone est associée à une augmentation du poids de la vessie et des reins, ainsi qu'à une diminution du rapport collagène/muscle lisse de la vessie et du compte glomérulaire rénal. Ces résultats sont associés à une augmentation des récepteurs androgènes ([Shortliffe et al., 2014](#)).

De plus, la testostérone peut jouer un rôle important dans le développement de tumeurs urinaires chez les animaux de laboratoire, en augmentant la croissance tumorale à partir de lésions pré-malignantes de l'épithélium de la vessie (Morales et al., 2016). La dihydrotestostérone (DHT), qui est convertie de la testostérone par l'action de l'enzyme 5 α réductase, est la forme la plus puissante de la testostérone pour stabiliser et activer l'activité transcriptionnelle des récepteurs (Bartsch et al., 2002). Tout comme le finastéride, l'administration orale de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) dans cette étude a considérablement réduit les niveaux de la testostérone. Cette réduction peut être attribuable à l'effet inhibiteur de l'UDEE sur l'enzyme 5 α réductase.

III.5. Mesure de l'antigène prostatique spécifique PSA

Résultats

Le groupe 2 non traité a affiché la valeur de PSA la plus élevée (6.39 ± 0.52), soit 98.12 % de plus que le groupe témoin (groupe 1). Toutefois, ces valeurs ont été significativement réduites par le traitement à l'UDEE (100mg/Kg) ou au finastéride (5mg/Kg), les niveaux de PSA étaient significativement inférieurs à ceux du groupe 2 de 34.32 % et 33.51 %, respectivement (fig. 26).

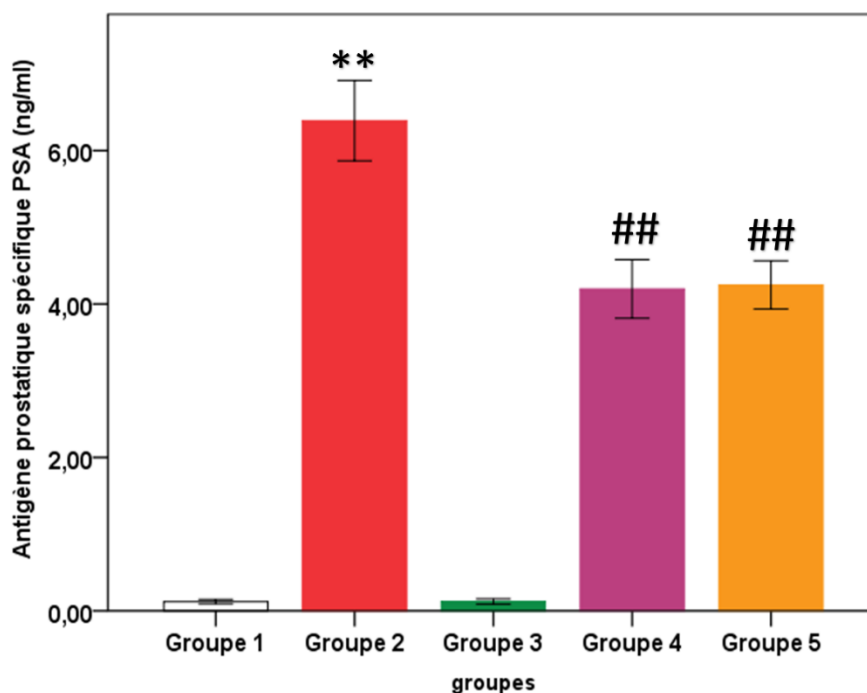


Figure 26 : Effet du traitement par UDEE sur l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Les données sont exprimées en ET moyen. ** $P < 0,01$, par rapport aux rats témoins ## $P < 0,01$, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0,2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Discussion

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est considérée comme un outil de dépistage non spécifique du cancer de la prostate, car elle peut augmenter à la fois l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et le carcinome prostatique (Kim et al., 2016). Compte tenu de l'HBP, la PSA sérique peut estimer le volume prostatique avec suffisamment de précision pour être utile à la prise en charge thérapeutique, surtout médicale (Mochtar et al., 2003). Il est bien connu que les inhibiteurs de la 5 alpha réductase (5ARIs) sont associés à une réduction d'environ 50 % des PSA sériques après une année (Gratzke et al., 2015).

La présente étude a montré une réduction des niveaux de PSA non seulement dans le groupe traité avec finastéride à une dose de 5mg/Kg (groupe 5), mais aussi dans le groupe traité avec l'extrait d'*Urtica dioica* (groupe 4), peut-être par l'activité inhibitrice de 5 α -réductase, entre

autres mécanismes. Il est intéressant de noter que la persistance d'un taux élevé de PSA dans le groupe HBP non traité indique que la diminution observée du taux PSA chez les rats traités n'était pas due à l'auto-guérison.

III.6. Effet de l'UDEE sur le statut antioxydant (MDA, SOD, CAT, GSH prostatiques)

Résultats

L'effet de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) sur la concentration en malondialdéhyde (MDA) et l'activité des enzymes antioxydantes ont été estimés comme indices de l'état de stress oxydatif des rats. L'injection sous-cutanée de testostérone propionate a augmenté de façon significative le marqueur de peroxydation lipidique (MDA) du groupe qui a reçu uniquement l'hormone testostérone propionate à une dose de 3 mg/Kg (groupe 2) et a provoqué une diminution de leurs activités antioxydantes par rapport au groupe témoin normal (groupe 1) (fig. 27).

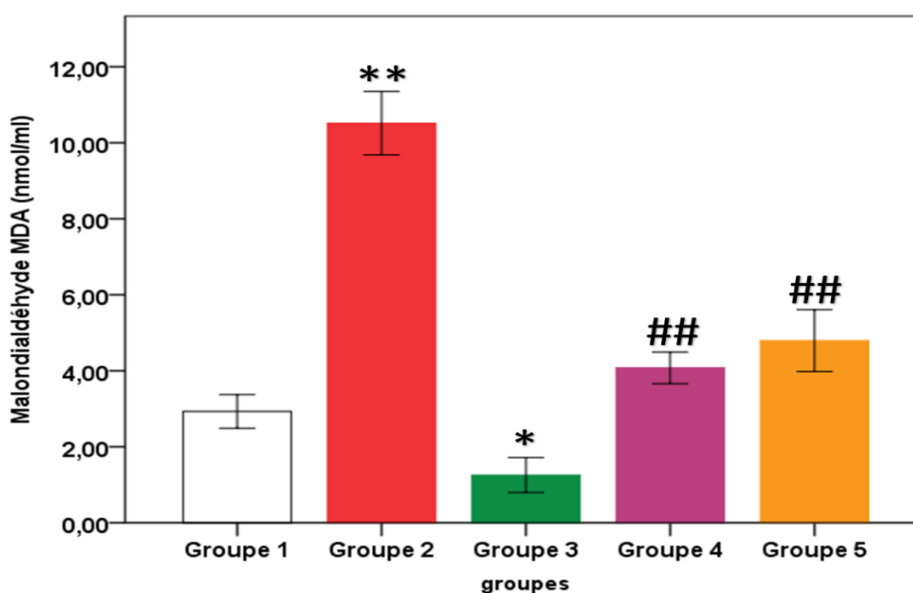


Figure 27 : Effet du traitement par UDEE sur le stress oxydatif des tissus prostatiques chez les rats atteints d'HBP : concentration de malondialdéhyde (MDA) prostatique.

** P < 0,01, par rapport aux rats témoins ## P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP (groupe 2).

. * P < 0,05, par rapport aux rats témoins.

L'administration de l'UDEE (100 mg/kg) a été en mesure de renverser les effets de l'hormone exogène, Nous avons observé une réduction significative de la concentration de MDA,

indiquant une diminution de la peroxydation lipidique, chez les rats du groupe 4. De plus, nous avons constaté une augmentation significative des activités des enzymes antioxydantes, telles que la GSH, de la SOD et de la CAT. Les valeurs obtenues dans le groupe UDEE-HBP sont comparables à celles du groupe témoin normal (groupe 1) et du groupe recevant du finastéride (groupe 5) (fig. 28).

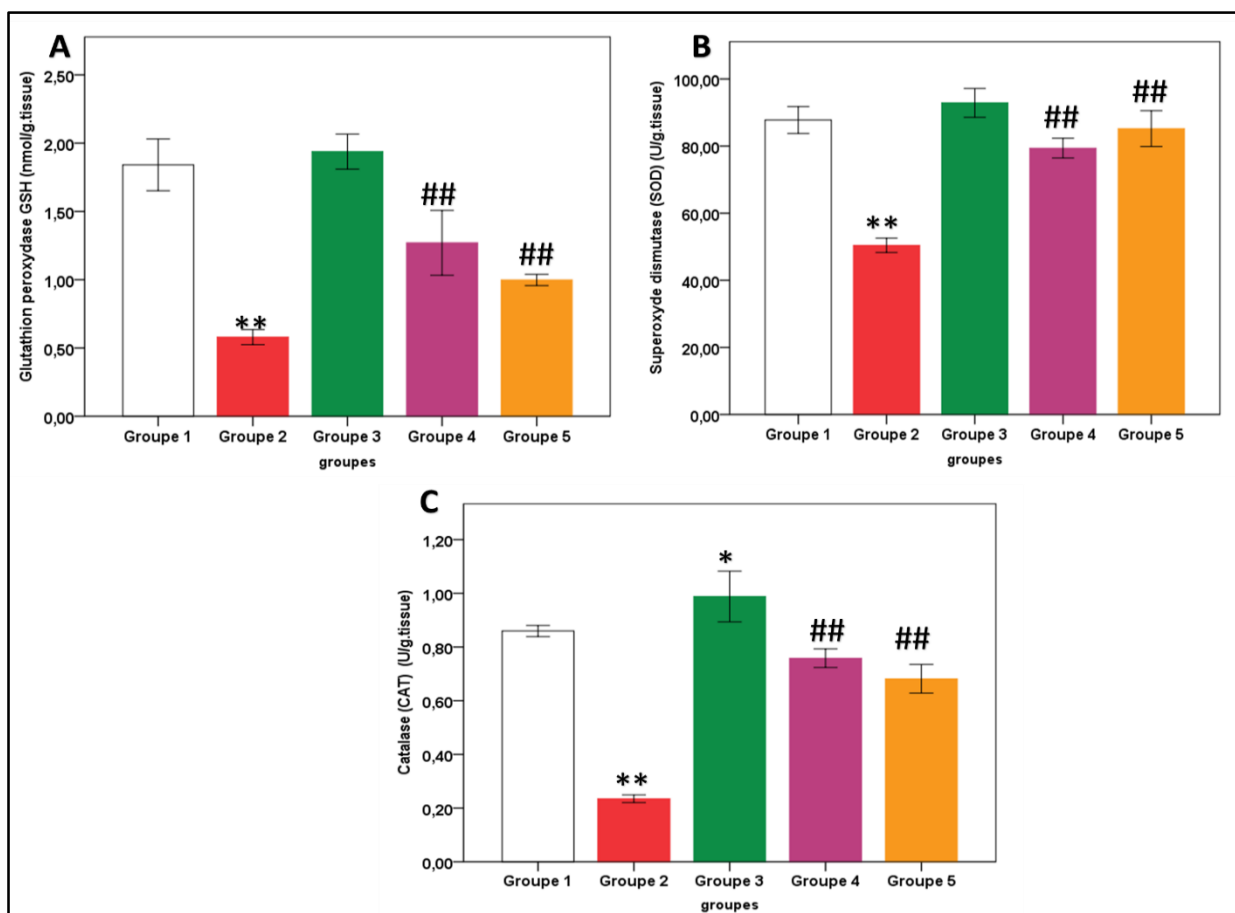


Figure 28 : Effet du traitement par UDEE sur le stress oxydatif des tissus prostatiques chez les rats atteints d'HBP : A) Concentration de glutathion réduit (GSH) prostatique, B) Activité du superoxyde dismutase (SOD), C) Activité de la catalase (CAT) prostatique.

** P < 0,01, par rapport aux rats CN. ## P < 0,01, par rapport aux rats du modèle HBP. * P < 0,05, par rapport aux rats CN.

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2 :** reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4 :** reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5 :** reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Discussion

Au niveau du métabolisme cellulaire, les réactions oxydatives sont aussi importantes que fréquentes. Pendant la respiration cellulaire, des substrats tels que le glucose et les acides

aminés sont oxydés et transmettent leurs électrons à la molécule d'oxygène qui sera réduite à l'eau. La réduction du dioxygène implique une chaîne de transfert d'électrons à la membrane mitochondriale. Cependant, un transfert partiel ou incomplet de ces électrons conduit à la production de radicaux libres oxygénés. Le stress oxydatif, une conséquence naturelle du métabolisme de l'oxygène, est normalement contrôlé par des systèmes de défense antioxydants endogènes (Pisoschi et al., 2021).

Des études cliniques et précliniques ont montré que le stress oxydatif joue un rôle crucial dans la progression et le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate (Tan et Norhaizan, 2021; Zhao et al., 2021). La testostérone peut modifier la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et augmenter les réponses inflammatoires dans la prostate (Alonso-Alvarez et al., 2007).

Le groupe 2 non traité HBP a renforcé le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse de l'HBP par l'augmentation du stress oxydatif avec la stimulation androgénique. Le développement d'adénomes prostatiques est donc associé à une peroxydation lipidique élevée en raison de la production excessive de radicaux libres et entraîne des niveaux élevés de MDA dans ces cellules du groupe 2, ce résultat concorde avec celui de Kayode et al. (2020), qui ont signalé des niveaux significativement élevés de MDA sérique chez les rats HBP. Ce stress oxydatif dans les taux de HBP peut s'expliquer par la stimulation androgénique (Scavuzzo et al., 2012).

Fait intéressant, *Urtica dioica* aurait une activité antioxydante, qui pourrait être attribuée principalement à ses effets anti-androgènes (Dhouibi et al., 2020). De plus, le bêta-sitostérol identifié dans la racine d'*Urtica dioica* participe à son mécanisme de protection contre les lésions oxydatives (Karthik et Vijayakumar, 2020). Dans l'adénome prostatique, la diminution de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (CAT) est corrélée à une augmentation de la quantité de bases d'ADN modifiées (Jung et al., 1997). Les résultats de notre étude ont montré que les rats du groupe 2 atteint d' HBP avaient des niveaux significativement plus faibles d'activités SOD, CAT et GSH par rapport au groupe témoin (groupe 1), alors que le traitement par l'UDEE et le finastéride améliorait significativement la SOD, catalase, GSH confirmant le potentiel antioxydant des racines d'*Urtica dioica*.

III.7. Examens histologiques

III.7.1. Histopathologie de la prostate

Résultats

Les rats des groupes 1 et 3 présentaient un parenchyme prostatique normal constitué de tubes glandulaires doublés d'une matrice épithéliale régulière. D'autre part, les rats du groupe 2 atteint d'HBP non traité ont montré des signes d'hyperplasie glandulaire, qui est une augmentation du nombre de glandes et de cellules donnant un aspect stratifié avec des projections papillaires endoluminales. De plus, la prostate a présenté un œdème cellulaire et une congestion capillaire présentés par un capillaire rempli de globules rouges (fig. 29).

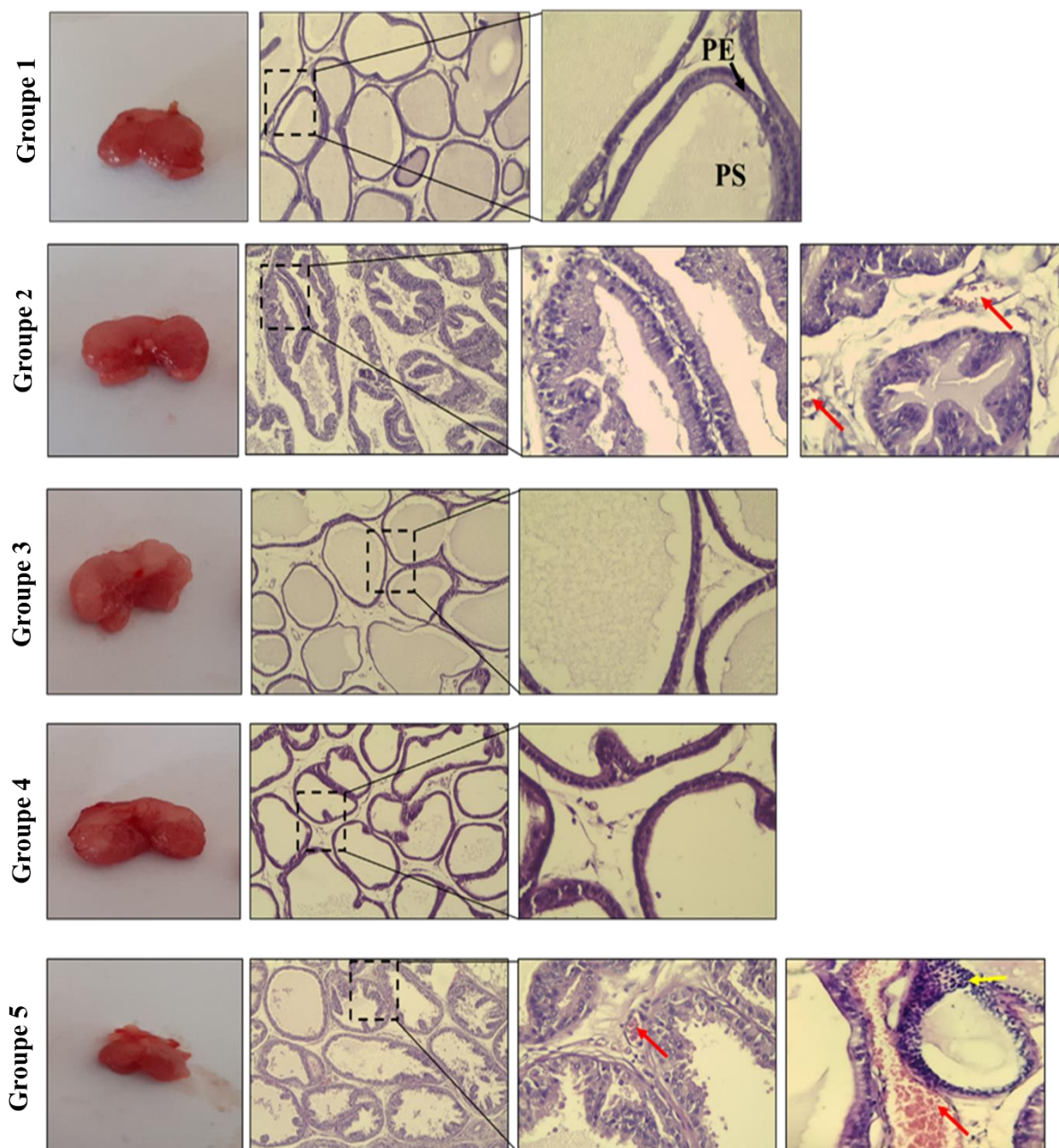


Figure 29 : Images représentatives et sections histologiques des prostates des rats des différents groupes. (Grossissement 200X, 400X)

PE= épithélium prostatique, PS= sécrétions prostatiques, flèche rouge= congestion, flèche jaune= cellules inflammatoires.

Groupe 1 : rats témoins, reçoivent tween 80 (0.2 % v/v) par voie sous-cutanée ; **Groupe 2** : reçoivent 3 mg/kg de testostérone propionate ; **Groupe 3** : reçoivent 100 mg/kg d'UDEE ; **Groupe 4** : reçoivent 100 mg/kg d'UDEE et 3 mg/kg de testostérone propionate en même temps ; **Groupe 5** : reçoivent 5 mg/kg de finastéride et 3 mg/kg de testostérone propionate par voie sous-cutnée en même temps.

Le traitement avec 100mg/Kg d'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* dans le groupe 4 a entraîné une amélioration morphologique de la texture des glandes prostatiques ; l'épithélium a présenté la glande en tufle par rapport au groupe traité à la testostérone propionate (groupe 2), et le stroma était normal. De même, le traitement avec 5mg/Kg de finastéride dans le groupe 5 a entraîné une diminution du nombre de projections papillaires des glandes prostatiques par rapport au groupe 2 non traité ; cependant, il y a eu infiltration de certaines cellules lymphocytaires et des signes de congestion importante (fig. 29).

Discussion

Ces résultats suggèrent que l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) et le finastéride peuvent avoir des effets bénéfiques sur la morphologie prostatique chez les rats atteints de l'hypertrophie bénigne de la prostate. L'UDEE a montré une amélioration significative de la structure glandulaire, tandis que le finastéride a principalement réduit les projections papillaires. Ces observations indiquent que l'UDEE pourrait être une alternative prometteuse au finastéride dans le traitement de l'HBP, en raison de son effet bénéfique sur la morphologie prostatique.

Les résultats de la présente étude révèlent que les lobes prostatiques antérieurs et ventraux étaient plus sensibles et présentaient davantage de changements histomorphologiques. Cette observation est en accord avec les constatations de [Moradi et al. \(2015\)](#).

III.7.2. Histopathologie de la vessie

Résultats

Le groupe 1 témoin a montré une histologie normale de la vessie, alors que l'examen histologique de la vessie dans le groupe 2 non traité a révélé une dégénérescence et une desquamation des cellules urothéliales avec une atrophie significative du muscle détrusor et une légère congestion des vaisseaux sanguins avec œdème du tissu conjonctif. Cependant, le traitement à l'UDEE et au finastéride (groupes 4 et 5) a préservé la muqueuse de la vessie et le muscle détrusor (fig. 30).

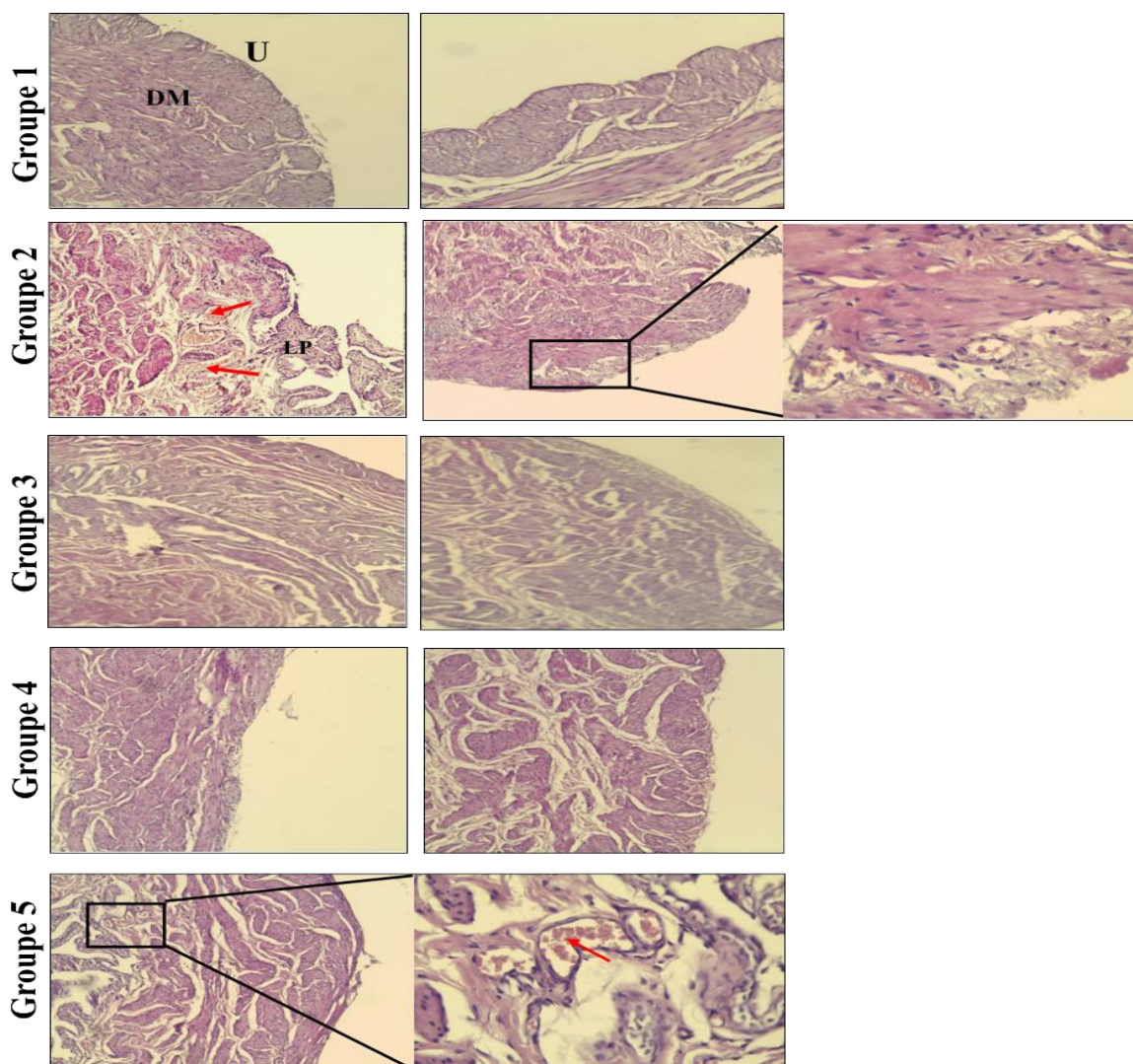


Figure 30 : Sections histologiques des vessies des rats des différents groupes. (Grossissement 200X,400X)

DM = Muscle detrusor, U = Urothélium, LP = Lamina propria, Flèche rouge = Congestion.

Discussion

En général, les calculs urinaires, l'obstruction, la dysurie, l'oligurie et la rétention urinaire sont des problèmes pathologiques majeurs de grande importance clinique chez les patients atteints d'HBP (Nahata et Dixit, 2012). Zhang et al (2014) ont démontré que l'extrait méthanoïque d'*Urtica dioica* peut être utilisé pour le traitement des troubles rénaux et urinaires, ce qui indique un effet protecteur potentiel de l'UDEE sur les tissus rénaux, vésicaux et séminaux. Ce rôle protecteur a été confirmé par l'examen histopathologique de ces organes dans notre étude.

III.7.3. Histopathologie des reins

Résultats

De même, les groupes témoin et ceux traité uniquement avec l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE 100mg/Kg) ont montré une histologie rénale normale. Au contraire, le groupe 2 non traité a montré, congestion interstitielle, une atrophie tubulaire et des tubules rénaux dilatés et un œdème interstitiel. Il convient de noter que les rats traités par UDEE (100mg/Kg) (groupe 4) ont révélé une architecture tissulaire normale des reins, tandis que les reins des rats du groupe 5 traités par finasteride ont été associés à des effets secondaires graves sur les reins, comme le montrent les changements histopathologiques importants, y compris la dégénérescence glomérulaire, dilatation ; dommages interstitiels avec infiltration et congestion de cellules mononucléaires (fig. 31).

Discussion

Plusieurs études ont suggéré que les 5ARIs (c.-à-d. le finastéride) favorisent les dommages morphologiques dans les reins par des modifications des biomarqueurs dans les modèles de rongeurs (Silva et al., 2021 ; Baig et al., 2019). Conformément à ces résultats, l'étude actuelle a montré des modifications plus graves chez les rats traités au finastéride, donc cet effet nocif devrait être pris en compte lors du choix du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie rénale.

III.7.4. Histopathologie des vésicules séminales

Résultats

L'examen histopathologique de la vésicule séminale du groupe témoin montre une structure histologique typique de la glande. De même, l'examen des sections de vésicules séminales des groupes 4 et 5 a montré une structure histologique typique de la glande, avec épithélium colonnaire et liquide dense, alors que dans le groupe 2 non traité il a montré des structures

papillaires atrophiées projetant dans la lumière glandulaire et la présence de congestion (fig. 32).

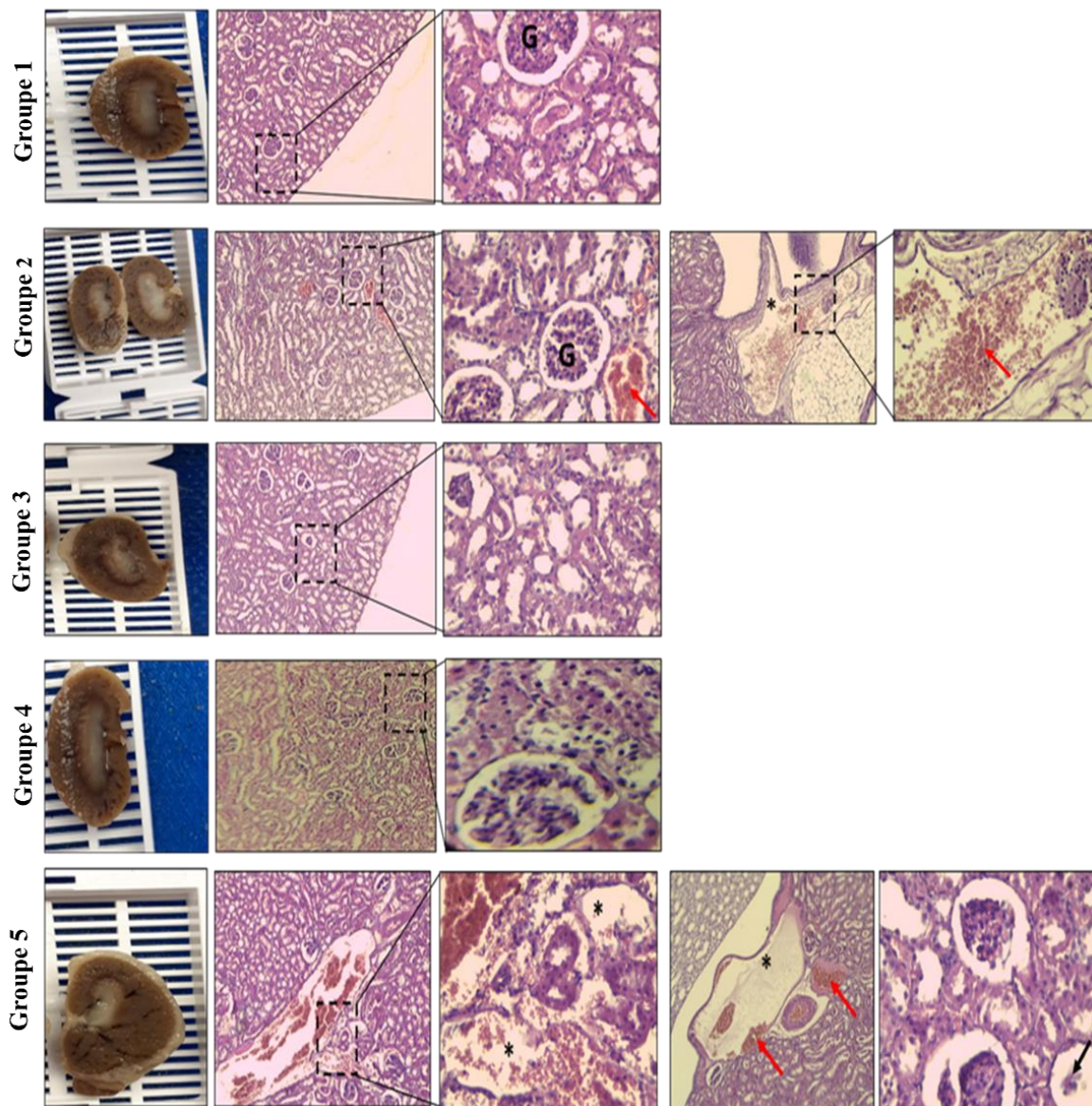


Figure 31 : Images représentatives et sections histologiques des reins des rats des différents groupes. (Grossissement 100X ,200X,400X)

G= Glomérules, Flèche rouge = Congestion , Astérisque = dilatation des tubules ,Flèche noire = glomérule atrophié

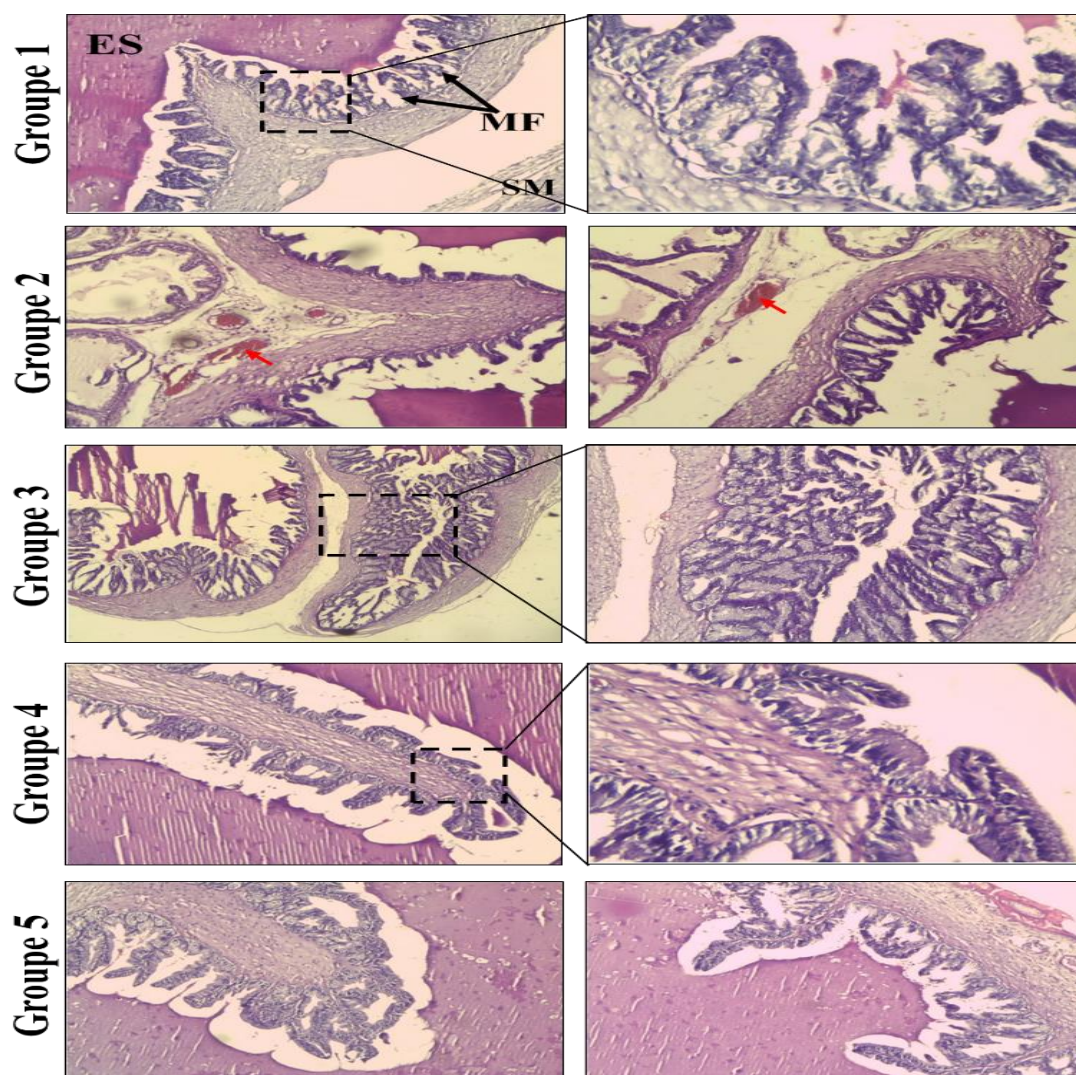


Figure 32 : Sections histologiques des vésicules séminales des rats des différents groupes.
(Grossissement 200X,400X)

ES = Sécrétion glandulaire épithéliale, MF = Repli muqueux, SM = Paroi musculaire lisse, Flèche rouge = Congestion

Discussion

La vésicule séminale, en tant qu'organe contribuant de manière significative au volume du sperme éjaculé, joue un rôle crucial dans le processus d'éjaculation (Giuliano, 2006). Les observations ont révélé que l'hypertrophie bénigne de la prostate elle-même peut avoir un impact significatif sur la vésicule séminale, ce qui peut contribuer à l'altération de l'éjaculation chez les rats non traités avec l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* ou finastéride.

l'étude de [Tempany et al., 1993](#) a révélé pour la première fois qu'une privation d'androgènes entraîne une diminution significative de la taille de la zone périurétrale de la prostate chez les hommes souffrant d'une HBP établie. Cette réduction pourrait être responsable de la réponse clinique bénéfique observée chez ces patients, y compris ceux sous finastéride

III.8. Analyse *in silico*

III.8.1 Dimension du Grid box

Les résultats dans [le tableau 13](#) décrivent les caractéristiques essentielles de la Grid Box, qui est utilisée dans le calcul du docking. Le centre de la Grid Box est situé aux coordonnées (-27, 15, 30) dans un espace tridimensionnel. Les dimensions de la boîte sont spécifiées par les valeurs Size x, Size y, et Size z, qui sont respectivement de 10, 10, et 15 unités. Ces paramètres sont cruciaux pour délimiter la région du site actif de l'enzyme d'intérêt qui est la 5 α -réductase humaine (PDB ID : 7BW1).

Tableau 13 : Dimensions du Grid box

Centre	Dimensions	Size	Dimensions
Centre x	-27	Size x	10
Centre y	15	Size y	10
Centre z	30	Size z	15

III.8.2 Résultats du docking moléculaire

L'étude de docking moléculaire réalisée sur un extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* avec la cible de la 5 α -réductase humaine (PDB ID : 7BW1) a révélé des interactions fascinantes entre les ligands extraits de cette plante et la protéine cible. Les résultats, présentés dans [le tableau 14](#), montre des énergies d'interaction allant de -10.0 à -2.6 kcal/mol, mettant en évidence une variabilité significative dans l'affinité des ligands pour l'enzyme 7BW1. Parmi les ligands, "(14 β)-Pregnane" et "beta-Sitosterol" sont particulièrement prometteurs, avec des énergies d'interaction de -10.0 et -9.2 kcal/mol respectivement.

Les ligands tels que "1,54 Dibromotétrapentacontane" avec une énergie d'interaction de 19.7 kcal/mol et "Hexacosyl nonyl éther" avec une énergie d'interaction de -2.6 kcal/mol nécessitent une attention particulière. Le premier présente une énergie d'interaction anormalement élevée, tandis que le second montre une faible affinité, ces derniers n'ont pas pu interagir avec la cible car ils n'avaient pas une énergie d'interaction suffisante.

Acide Cis-9-Octadécénoïque (-6.5 kcal/mol) et Acide 9,12-Octadécadiénoïque (-6.5 kcal/mol), ces deux acides gras partagent la même énergie d'interaction, indiquant une affinité notable pour la 5 α -réductase humaine. Leur similitude structurale suggère des mécanismes d'interaction communs. Le composé 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one (-7.1 kcal/mol) se distingue par une énergie d'interaction fortement négative, suggérant une affinité notable pour la cible 7BW1. Le ligand de référence dans notre étude, est le Finastéride, qui a émergé en tant que composé clé dans le traitement des troubles associés à la 5 α -réductase, tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate et la perte de cheveux masculine.

Tableau 14 : Les énergies d'interaction des composants chimiques déterminées par spectrométrie de masse de l'extrait d'*Urtica dioica*, obtenues à partir de l'étude de docking moléculaire avec les enzymes cibles 5 α -réductase humaine (PDB ID : 7BW1).

S.no	Les ligands de l'extrait UDEE	PubChem ID	Energie d'interaction ΔG ou affinité (Kcal/mol)
1	1-(3-Pyridinyl)éthanone	9589	-5.1
2	Nonadécane	12401	-5.9
3	Vanilline	1183	-6.0
4	Acide Hexadécanoïque	985	-6.1
5	Acide Cis-9-Octadécénoïque	445639	-6.5
6	Acide Nonanoïque	8158	-5.2
7	Acide 9,12 Octadécadiénoïque	3931	-6.5
8	(Z)-7-Hexadécénal	5364438	- 6.1
9	1,54 Dibromotétrapentacontane	521846	19.7
10	gamma. -Dodécalactone	12237820	-6.1

11	Heptadécane	12398	-5.5
12	1,1,3,6-tétraméthyl-2-(3,6,10,13,14-pentaméthyl-3-éthyl-pentadécyl) cyclohexane	91693134	-5.9
13	1-Dodécanol, 2-octyl	21414	-6.3
14	2-Méthyltétracosane	527459	-6.3
15	Acide Eicosanoïque	10467	-6.2
16	1-Décanol, 2-hexyl	95337	-5.6
17	7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one	605776	-7.1
18	Hexacosyl nonyl éther	91693158	-2.6
19	bêta-Sitostérol	222284	-9.2
20	Acide Pentadécanoïque	13849	-6
21	(14β)-Pregnane	53978279	-10

Avec une énergie d'interaction de -8.7 kcal/mol ([tableau 15](#)), le Finastéride représente un point de comparaison essentiel pour évaluer le potentiel des ligands de l'extrait éthérique d'*Urtica dioica*. Notamment, certains de ces ligands, issus de l'extrait de cette plante, ont montré des énergies d'interaction similaires ou même plus négatives que le Finastéride.

Tableau 15 : Énergies d'Interaction du Finastéride avec la 5 α -réductase humaine (PDB ID : 7BW1)

Le ligand de référence	PubChem ID	Energie d'interaction ou affinité (kcal/mol)
Finasteride	57363	-8.7

L'analyse des résultats des interactions des ligands qui avaient une affinité pour la cible 7BW1, interagissent avec la 5 α -réductase humaine par une variété de types de liaisons, notamment des liaisons hydrophobes, des liaisons hydrogènes, des liaisons alkyl et des liaisons π -alkyl [voir les tableaux 16 et 17](#).

Pour l'acide Cis-9-Octadécénoïque établit des interactions hydrophobes de type π -alkyl avec les résidus TRP53, PHE 118, PHE 223 et TYR33, à des distances relativement courtes de liaison

varient de 4.29 Å à 5.35 Å. L'acide 9,12 Octadécadiénoïque ce ligand présente une grande variété d'interactions avec la 5 α -réductase humaine, y compris des liaisons hydrogènes GLN56 et hydrophobes de type alkyl et π -alkyl avec les résidus GLN56, CYS119, LEU224, PHE223, PHE118, PHE216 et PHE219, les distances de liaison varient entre 3.29 Å et 5.31 Å.

L'7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one forme des liaisons hydrogènes, des liaisons alkyl et des liaisons π -alkyl avec les résidus GLU57, LEU224, TRP53, PHE216 et PHE219, avec des distances de liaison qui varient entre 3.04 Å et 5.39 Å

Le Bêta-Sitostérol présente des interactions hydrophobes avec les résidus d'acides aminés de la 5 α -réductase humaine, TYR33, PHE223 et TRP53 avec des distances qui varient entre 4.96 Å et 5.34 Å, et (14 β)-Pregnane également présente des interactions hydrophobes de type alkyl et π -alkyl avec les résidus LEU224 et PHE223.

Tableau 16 : caractéristiques des Interactions Moléculaires entre des Ligands et la 5 α -Réductase Humaine (PDB ID : 7BW1).

ligand	Type de liaisons	Résidus d'acides aminés	Distance des liaisons (Å)
Acide Cis-9-Octadécénoïque	hydrophobique : Liaisons π -alkyl	TRP53	4.71
		PHE 118	4.29
		PHE 223	5.35
		TYR33	5.03
Acide 9,12 Octadécadiénoïque	hydrogènes	GLN56	3.29
	hydrophobique : Liaisons alkyl	CYS119	5.25
		LEU224	4.08
	Liaisons π -alkyl	PHE223	5.31 et 4.29
		PHE118	4.88 et 4.89 et 4.86 4.77

		PHE216 PHE219	5.33 et 5.31
7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one	hydrogènes hydrophobique : Liaisons alkyl Liaisons π -alkyl	GLU57 LEU224 TTRP53 PHE216 PHE219	3.04 5.28 4.76 et 5.33 5.39 5.35
bêta-Sitostérol	hydrophobique : Liaisons π -alkyl	TYR33 PHE223 TRP53	5.26 5.20 et 4.96 5.34
(14β)-Pregnane	hydrophobique : Liaisons alkyl Liaisons π -alkyl	LEU224 PHE223	4.46 5.03 et 5.34
Finasteride	Liaisons hydrogènes	TYR10 TRP201 SER31 SER220	2.34 2.30 2.10 2.30

Pour la molécule de référence finasteride, elle établit des liaisons hydrogènes relativement courtes distances de liaison varient entre 2.10 Å et 2.34 Å, avec les résidus d'acides aminés TYR10, TRP201, SER31 et SER220, ce qui peut être important pour son interaction spécifique avec la 5 α -réductase humaine (fig. 33).

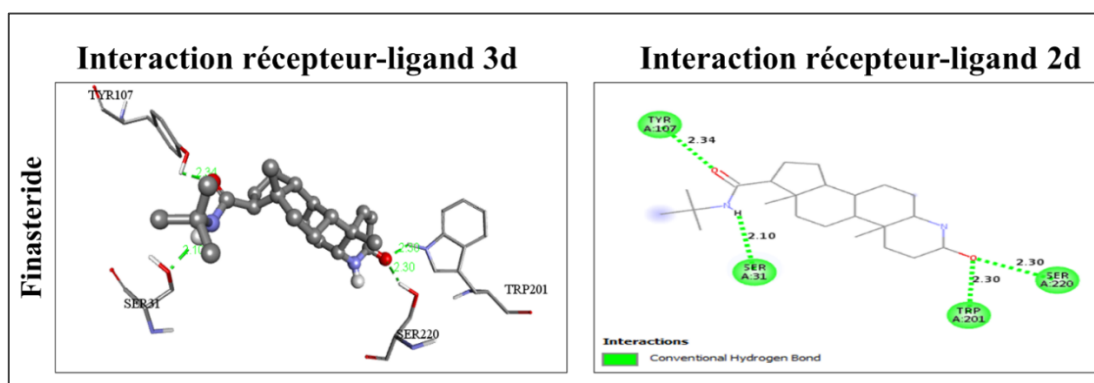


Figure 33 : Diagrammes d'interaction 2D et 3D du finasteride avec le site actif de la 5 α -réductase humaine (PDB ID: 7BW1) .

Discussion

En analysant les interactions des ligands de l'extrait étherique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE), il est clair que cet extrait présente une affinité notable envers l'enzyme la 5 α -réductase (5AR), avec des énergies d'interaction ΔG variant de -2.6 à -10.7 kcal/mol. Parmi les ligands étudiés, le bêta-sitostérol se démarque comme le ligand avec l'affinité la plus élevée, enregistrant une énergie d'interaction de -9.2 kcal/mol, suggérant une forte liaison avec l'enzyme.

Les travaux de [Cabeza et al., 2003](#) ont révélé que le bêta-sitostérol pouvait réduire le poids de la prostate chez le hamster, un effet attribué à l'inhibition de la 5AR plutôt qu'à la liaison au récepteur des androgènes. Les résultats de docking obtenus confirment ces conclusions en montrant une affinité de liaison de -9.2 kcal/mol pour le bêta-sitostérol envers la 5AR. Bien que cela puisse présenter une légère variation par rapport à des études antérieures in silico de [Zamani et al., 2021](#) où ils ont trouvé une affinité de (-10.7 kcal/mol) , cela renforce la perspective du bêta-sitostérol en tant qu'agent prometteur pour l'inhibition de la 5AR.

Les hormones stéroïdiennes, y compris celles de type 14 β -pregnane, jouent un rôle important dans la régulation de divers processus physiologiques, ([Bhatti & Khera, 2012](#)). Des études

antérieures ont suggéré que les 14β -pregnanes peuvent avoir la capacité d'inhiber l'enzyme alpha-réductase. En utilisant les modèles in silico QSAR 3D-SOMFA, ils ont montré que le 14β -pregnanes a des implications importantes pour la régulation des hormones stéroïdiennes dans le corps, y compris celles liées à la prostate (Aggarwal et al., 2010).

En général, ces résultats indiquent que ces ligands ont la capacité d'interagir avec la 5α -réductase humaine par différents types de liaisons, ce qui peut potentiellement influencer l'activité de l'enzyme. Ces informations sont précieuses pour la conception de médicaments visant à moduler l'activité de la 5α -réductase, notamment dans le contexte de conditions médicales telles que l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ils fournissent également une base pour des recherches plus approfondies sur ces interactions et leur impact sur la biologie moléculaire. Cette étude offre un aperçu précieux des interactions entre l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* et l'enzyme, soulignant le bêta-sitostérol comme agent prometteur pour des études plus approfondies. Ces données constituent une base solide pour des recherches futures visant à explorer les implications biologiques et thérapeutiques de ces interactions pour le développement de nouvelles applications médicales.

III.8.3 Prédictions des Propriétés ADMETox

III.8.3.1 Propriétés physico-chimiques par SwissADME

Les ligands 1 et 2, l'Acide Cis-9-Octadécénoïque et l'Acide 9,12 Octadécadiénoïque, partagent des caractéristiques similaires, avec un poids moléculaire relativement élevé, une fraction de liaisons Csp3 modérée, une réfractivité molaire comparable, une surface polaire totale (TPSA) identique, une lipophilie modérée et une solubilité dans l'eau relativement faible. Ces propriétés suggèrent une tendance à être plus lipophile et moins soluble dans l'eau, ce qui peut avoir un impact sur leur absorption et leur distribution dans l'organisme.

Le ligand 3, le 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one, présente des caractéristiques distinctes avec un poids moléculaire plus faible, une fraction de liaisons Csp3 légèrement inférieure, une réfractivité molaire réduite, une TPSA plus basse et une lipophilie moins prononcée. Cependant, sa solubilité dans l'eau est relativement plus élevée que celle des ligands 1 et 2. Ces propriétés pourraient indiquer une meilleure biodisponibilité par rapport aux ligands précédents.

Les ligands 4 et 5, le Bêta-Sitostérol et le (14β)-Pregnane, sont caractérisés par leur poids moléculaire élevé, une fraction de liaisons Csp3 élevée, une réfractivité molaire importante,

une TPSA faible (indiquant une faible polarité), une lipophilie élevée et une solubilité dans l'eau très limitée. Ces propriétés suggèrent une forte lipophilie et une solubilité dans l'eau insuffisante, ce qui pourrait avoir des implications sur leur biodisponibilité et leur métabolisme.

Parmi les ligands, l'Acide Cis-9-Octadécénoïque (ligand 1) est celui qui présente le plus de similitudes avec le finasteride (ligand 6) en termes de propriétés physico-chimiques, pour la Fraction de liaisons Csp3 les deux ligands ont une fraction de liaisons Csp3 assez similaire, ce qui signifie qu'ils ont une certaine saturation de liaisons dans leurs structures moléculaires. La réfractivité molaire est également comparable entre eux, les valeurs de lipophilie (LogP iLOGP) sont proches, ce qui suggère une similitude dans leur affinité pour les solvants organiques et leur tendance à être moins solubles dans l'eau. Bien que la solubilité dans l'eau de l'Acide Cis-9-Octadécénoïque soit légèrement plus faible que celle du finasteride (ligand 6), les deux ligands partagent une caractéristique commune de faible solubilité dans l'eau (tableau 18).

III.8.3.2 Propriétés Pharmacocinétique par SwissADME et pkCSM

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acide Cis-9-Octadécénoïque (ligand 1) révèle des variations significatives qui peuvent avoir des implications cruciales en pharmacothérapie. Tout d'abord, en ce qui concerne l'absorption gastro-intestinale (GI), les ligands 1, 2 (Cis-9-Octadécénoïque ; Acide 9,12 Octadécadiénoïque) présentent une absorption élevée, suggérant leur capacité à être bien absorbés dans le tractus gastro-intestinal, tandis que les ligands 3, 4 et 5 (7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one ; le Bêta-Sitostérol et le (14β)-Pregnane) montrent une absorption plus faible, ce qui peut compromettre leur efficacité d'absorption.

Tableau 18 : Propriétés physico-chimiques des ligands

Ligands	1	2	3	4	5	6
Paramètres						
Poids moléculaire (g/mol)	282.46 g/mol	280.45 g/mol	262.39 g/mol	414.71 g/mol	288.51 g/mol	372.54 g/mol
Fraction de liaisons Csp3	0.83	0.72	0.71	0.93	1.00	0.83
Réfractivité molaire	89.94	89.46	79.46	133.23	94.09	113.18

Surface polaire totale (TPSA Å²)		37.30 Å ²	37.30 Å ²	26.30 Å ²	20.23 Å ²	0.00 Å ²	58.20 Å ²
Lipophilie	LogP (iLOGP)	4.27	4.14	3.44	4.79	4.08	3.32
	LogP (XLOG)	7.64	6.98	4.20	9.34	8.41	3.03
Solubilité dans l'eau	LogS (ESOL)	-5.41	-5.05	-3.98	-7.90	-6.86	-3.86
	Solubilité (ESOL)	1.09e-03mg/ml	2.49e-03 mg/ml	2.74e-02mg/ml	5.23e-06mg/ml	3.97e-05mg/ml	5.13e-02 mg/ml

En ce qui concerne le passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB), les ligands 2, 3 et 6 (Acide 9,12 Octadécadiénoïque ; 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one ; finastéride) présentent un potentiel de passage à travers la BBB, ce qui peut être d'un intérêt particulier pour les médicaments agissant dans le cerveau. En revanche, les autres ligands (1, 4 et 5) ne sont pas prédits pour franchir cette barrière. Aucun des ligands n'est identifié comme un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), indiquant qu'ils ne sont pas susceptibles d'être expulsés activement des cellules par ce transporteur.

Pour l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (CYP), les ligands 1, 2 et 5 montrent une capacité à inhiber certaines isoformes des enzymes cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19).

Le coefficient de partition (Kp) pour la perméabilité cutanée varie considérablement entre les ligands, avec le finasteride (ligand 6) montrant la meilleure capacité de perméabilité cutanée.

La clairance totale des ligands indique des différences dans leur métabolisme, ou leur élimination de l'organisme, avec les ligands 1 et 2 montrant une clairance relativement élevée, tandis que le finasteride (ligand 6) présente la clairance la plus faible, et concernant le statut de substrat rénal pour OCT2, les ligands le 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one et le finasteride sont prédits comme substrats de ce transporteur, ce qui peut avoir des implications sur leur élimination rénale. (Tableau 19).

Tableau 19 : Propriétés pharmacocinétiques des Ligands

ligands Paramètres	1	2	3	4	5	6
Absorption gastro-intestinale (GI)	Élevée	Élevée	Élevée	Faible	Faible	Élevée
Passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB)	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Substrat de la P-gp	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Inhibiteur de CYP1A2	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Inhibiteur de CYP2C19	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
Inhibiteur de CYP2C9	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Inhibiteur de CYP2D6	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur de CYP3A4	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Coefficient de partition (Kp) pour la perméabilité cutanée	-2.60 cm/s	-3.05 cm/s	-4.92 cm/s	-2.20 cm/s	-2.09 cm/s	-6.42 cm/s
Clairance totale (log ml/min/kg)	1.884	1.936	0.851	0.628	0.72	0.38
Substrat rénal pour OCT2	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui

III.8.3.3 Druglikeness des ligands par SwissADME

Les résultats de la prédiction de la druglikeness (ou qualité médicinale) des ligands, évaluée à l'aide de différentes règles par le serveur SwissADME, fournissent des informations importantes sur leur aptitude à être développés en tant que médicaments.

La règle de Lipinski, cette règle évalue si un ligand a des propriétés chimiques qui le rendent potentiellement approprié en tant que médicament. Tous les ligands sont conformes à cette règle. Concernant la règle de Ghose elle évalue la conformité des ligands aux propriétés chimiques médicinales. Les ligands 1, 2, 4, et 5 ont une violation de cette règle car leur WLOGP (logarithme du coefficient de partition octanol-eau calculé par Ghose) dépasse le seuil de 5.6, le ligand 3 est conforme.

La règle de Veber évalue la mobilité rotatoire des ligands. Les ligands 1, 2, 3, 4, 5, et 6 sont conformes à cette règle car ils ont moins de 10 rotors. Egan cette règle évalue la qualité médicinale potentielle des ligands. Les ligands 1, 2, 4, et 5 ont une violation de cette règle car leur WLOGP dépasse le seuil de 5.88. Règle de Muegge évalue la qualité médicinale des ligands en fonction de leur XLOGP3 (logarithme du coefficient de partition octanol-eau calculé par Muegge) et du nombre d'hétéroatomes. Les ligands 1, 2, 4, et 5 ont une violation de cette règle car leur XLOGP3 dépasse le seuil de 5 et ils ont moins de 2 hétéroatomes. Le ligand 3 est conforme car il n'a aucune violation (Tableau 20).

Tableau 20 : Conformité des ligands aux règles de prédiction de la qualité médicinale et de la biodisponibilité.

Ligands	1	2	3	4	5	6
Paramètres						
Règle de Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Règle de Ghose	Non ; 1 violation : WLOGP> 5.6	Non ; 1 violation : WLOGP> 5.6	Oui	Non ; 3 violations : WLOGP>5 .6, MR>130, #atomes>7 0	Non ; 1 violation : WLOGP>5.6	Oui
Règle de Veber	Non ; 1 violation : Rotors>1 0	Non ; 1 violation : Rotors>1 0	Oui	Oui	Oui	Oui
Règle d'Egan	Non ; 1 violation : WLOGP> 5.88	Non ; 1 violation : WLOGP> 5.88	Oui	Non ; 1 violation : WLOGP>5 .88	Non ; 1 violation : WLOGP>5.8 8	Oui
Règle de Muegge	Non ; 1 violation : XLOGP3 >5	Non ; 1 violation : XLOGP3 >5	Oui	Non ; 2 violations : XLOGP3> 5, Hétéroatom es<2	Non ; 2 violations : XLOGP3>5, Hétéroatome s<2	Oui
Score de biodisponibilité	0.85	0.85	0.55	0.55	0.55	0.55

Les radars de biodisponibilité spécifiques aux ligands contenus dans l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* ainsi pour le finastéride. Ces radars ont été créés en utilisant une série de paramètres chimiques et physiques pertinents pour évaluer la probabilité que les composés soient absorbés efficacement par voie orale. Les radars de biodisponibilité constituent un outil précieux pour évaluer la compatibilité des ligands avec une administration par voie orale, en nous aidant à identifier les composés qui se situent dans la "zone optimale" pour une biodisponibilité maximale. Cette approche nous permet de cibler plus efficacement les composés prometteurs pour de futures études pharmacologiques et thérapeutiques.

Dans la figure 34, la zone rose représente la plage optimale pour chaque propriété (lipophilie : XLOGP3 entre -0,7 et +5,0, taille : poids moléculaire entre 150 et 500 g/mol, polarité : TPSA entre 20 et 130 Å², solubilité : log S ne dépassant pas 6, saturation : fraction de carbones en hybridation sp³ pas moins de 0,25, et flexibilité : pas plus de 9 liaisons rotatives).

III.8.3.4 Prédiction de la toxicité

Les résultats du tableau de toxicité des six ligands (1 à 6) (tableau 21) révèlent plusieurs informations essentielles pour évaluer leur potentiel d'utilisation en applications médicales ou pharmaceutiques. Tout d'abord, tous les ligands sont classés comme "Non toxiques" selon le test AMES, ce qui indique qu'ils ne sont pas mutagènes, un critère important pour la sécurité.

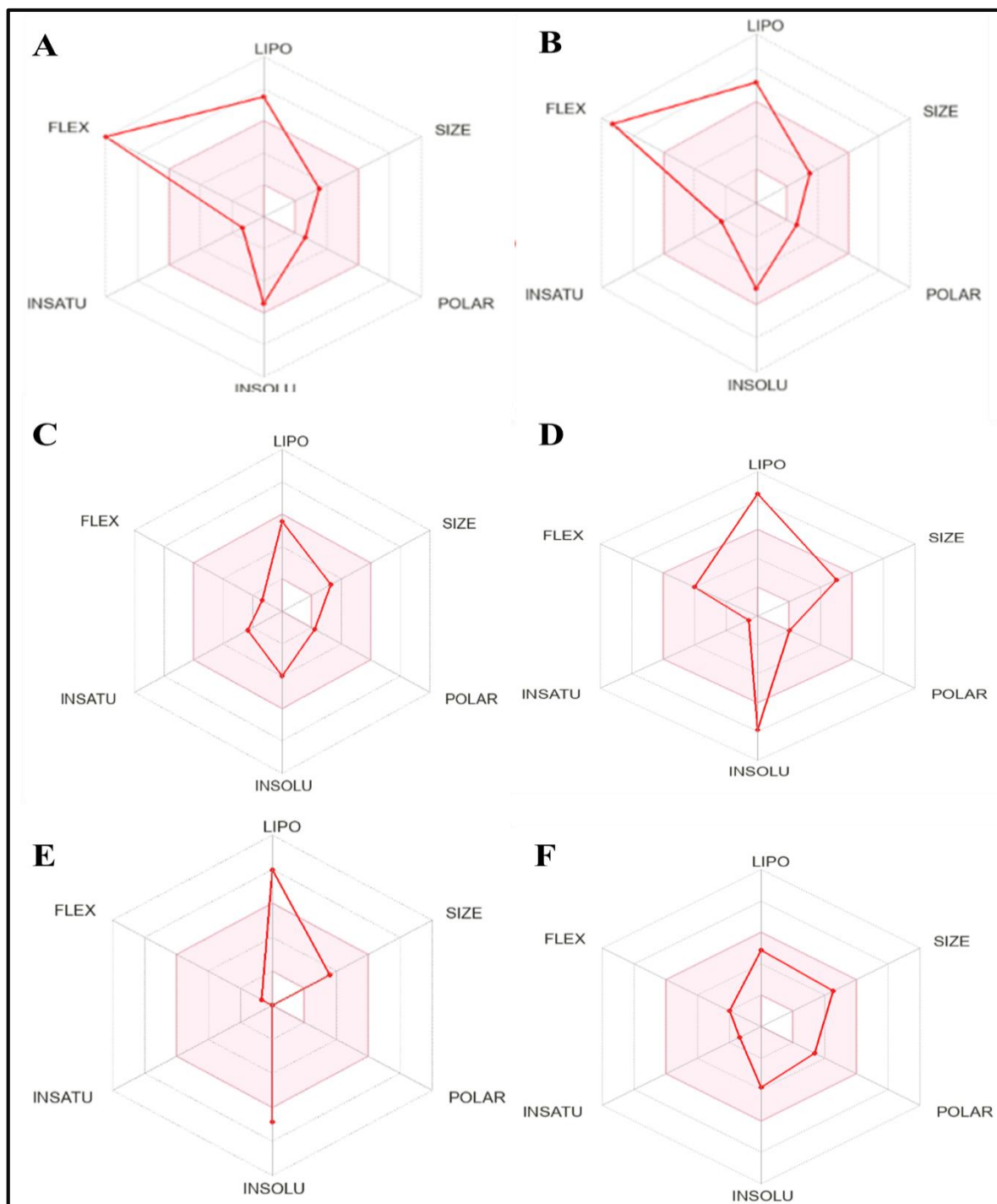


Figure 34 : Radars de Biodisponibilité des ligands prédits par SwissADME ; A : Acide Cis-9-Octadécénoïque ; B : Acide 9,12 Octadécadiénoïque ; C : 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one; D : bêta-Sitostérol ; E : (14β)-Pregnane ; F : Finasteride.

En ce qui concerne la tolérabilité, les valeurs de la dose maximale tolérée (humain) montrent des différences significatives entre les ligands. Les ligands 3 et 4 affichent des valeurs positives, suggérant une tolérabilité potentielle plus élevée, tandis que les ligands 1, 2, 5 et 6 ont des

valeurs négatives, indiquant une tolérabilité réduite. Cela suggère que les ligands 3 et 4 pourraient être mieux tolérés chez l'homme. L'évaluation de l'inhibition de hERG est également cruciale pour la sécurité cardiaque. Les ligands 4 et 5 sont identifiés comme des inhibiteurs de hERG II, ce qui pourrait présenter un risque d'effets cardiaques indésirables. Cette information doit être prise en compte lors de l'évaluation de leur utilisation potentielle. En ce qui concerne la toxicité aiguë, les ligands 4, 5 et 6 montrent des valeurs de DL50 plus élevées, indiquant une toxicité aiguë potentiellement plus faible que les ligands 1, 2 et 3. La toxicité chronique est également importante à considérer. Les ligands 1 et 3 ont des valeurs LOAEL plus élevées, suggérant une toxicité chronique potentielle plus faible par rapport aux autres ligands.

Enfin, les classifications d'hépatotoxicité et de sensibilisation cutanée varient également entre les ligands. Les ligands 2 et 6 sont classés comme hépatotoxiques, ce qui peut limiter leur utilisation. De plus, les ligands 1, 2 et 3 présentent un potentiel de sensibilisation cutanée, ce qui peut être problématique dans certaines applications.

Tableau 21 : Évaluation de la toxicité des ligands

ligands / paramètres	1	2	3	4	5	6
Toxicité AMES	Non toxique	Non toxique	Non toxique	Non toxique	Non toxique	Non toxique
Dose maximale tolérée (humain) (log mg/Kg/jour)	-0.81	-0.827	0.13	-0.621	-0.619	-1.355
Inhibiteur hERG I	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Inhibiteur hERG II	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non
Toxicité orale aiguë chez le rat (DL50) (mol/Kg)	1.417	1.429	1.586	2.552	2.358	2.424
Toxicité orale chronique chez le rat (LOAEL) (log mg/Kg_PC/jour)	3.259	3.187	2.048	0.855	1.357	1.453
Hépto-toxicité	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui
Sensibilisation Cutanée	Oui	Oui	oui	Non	Non	Non

Discussion

Le Finasteride diffère des autres ligands (ligands 2, 3, 4, et 5) par sa solubilité dans l'eau relativement plus élevée, ce qui peut être une caractéristique intéressante pour sa biodisponibilité potentielle.

Le Finasteride (ligand 6) présente des similitudes avec l'Acide Cis-9-Octadécénoïque (ligand 1) en termes de propriétés physico-chimiques, mais il se distingue également par sa solubilité dans l'eau relativement plus élevée. Ces similitudes et différences peuvent être importantes dans le contexte de leur utilisation potentielle en pharmacothérapie.

Pour l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (CYP), les ligands 1, 2 et 5 montrent une capacité à inhiber certaines isoformes des enzymes CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19), ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses potentielles avec d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes. Cette analyse suggère que les ligands 4 et 5 présentent un profil de tolérabilité plus favorable en termes de toxicité aiguë, mais ils sont des inhibiteurs potentiels de hERG II, ce qui peut être un inconvénient en termes de sécurité cardiaque. Les ligands 1, 2 et 3 montrent une toxicité chronique plus faible mais ont un potentiel de sensibilisation cutanée. Les ligands 2 et 6 présentent un risque potentiel d'hépatotoxicité. Les données de toxicité peuvent être importantes pour évaluer la sécurité et l'efficacité potentielle de ces ligands dans des applications médicales ou pharmaceutiques.

L'utilisation de ces ligands doit être soigneusement évaluée en fonction de leur application spécifique et des risques potentiels associés à leur profil ADMETox. Cette étude fournit des informations précieuses pour la sélection et le développement futur de ces ligands en tant qu'agents médicamenteux, en mettant en évidence leurs forces et leurs faiblesses en termes de propriétés ADMETox.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Cette résurgence de la grande ortie *Urtica dioica* dans le paysage médical contemporain souligne la pertinence et la validité des connaissances transmises par nos ancêtres. Particulièrement étudiée dans le contexte du traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, cette plante a capté l'attention des chercheurs, mettant en lumière ses propriétés médicinales longtemps négligées.

Cette recherche approfondie a apporté des éclairages significatifs sur la composition chimique de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE), mettant en lumière la présence de 21 composés par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS). L'étude approfondie a permis de dévoiler un panorama fascinant de ses composés diversifiés, mettant en évidence des acteurs clés tels que l'acide pentadécanoïque, (19.60%) l'acide 9,12-octadécadiénoïque (17.41%), le β -sitostérol (4.09%), et le stéroïde 14- β -H-pregna (3.75%).

L'UDEE a montré une réduction significative des paramètres de l'HBP et une modulation positive du stress oxydatif, une capacité à inverser les effets de la testostérone propionate, réduisant la peroxydation lipidique de 52.1% et augmentant les activités des enzymes antioxydantes, telles que la glutathion peroxydase (GSH) de 68.5%, la superoxyde dismutase (SOD) de 74.4%, et la catalase prostatique (CAT) de 73.6%, par rapport au groupe non traité.

Les résultats obtenus dans le modèle animal démontrent que l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* (UDEE) présente des effets prometteurs dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), comparables à ceux du finastéride. Notamment, cet extrait est associé à un effet protecteur sur le tissu rénal et la vessie.

Les méthodes de chimio-informatique se sont avérées cruciales pour élucider les effets observés de l'UDEE dans le traitement de l'HBP, en proposant un mécanisme d'action potentiel. Les phytostéroïdes, en particulier le bêta-sitostérol et (14 β)-Pregnane, ont été mis en avant pour leur rôle dans l'inhibition de la 5-alpha réductase. De plus, les acides gras ont été identifiés comme des acteurs clés dans l'inhibition du processus inflammatoire tant dans la prostate que dans les reins, avec un effet modulateur sur la différenciation cellulaire.

Sur la base de ces découvertes, une proposition de mécanisme d'action de l'UDEE dans le modèle HBP émerge, mettant en lumière le rôle synergique des différentes substances prometteuses d'UDEE. Ces composés semblent inhiber le processus de transduction, réduisant

ainsi l'inflammation et la différenciation dans les cellules de la prostate. L'acide linoléique, par son effet anti-inflammatoire néphroprotecteur, revêt également une importance capitale.

Ces résultats ouvrent des perspectives stimulantes pour la recherche pharmacologique :

- Des études complémentaires *in vitro*, *in vivo* et des essais cliniques, sont nécessaires pour confirmer les interactions et les mécanismes d'action sous-jacents des composés identifiés.
- Développement de nouvelles thérapies avec des composés de l'UDEE pour le développement de médicaments ciblant la 5 α -réductase humaine, ouvrant ainsi la voie à de futures avancées dans le domaine de la chimie médicinale et de la pharmacologie.
- Les variations dans les propriétés pharmacocinétiques des composés soulignent l'importance de comprendre les profils d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination pour la conception de médicaments et la prise en compte des interactions médicamenteuses.
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes d'action des composés identifiés, notamment en ce qui concerne leur effet sur l'inflammation et la différenciation cellulaire dans la prostate et les reins.
- Il pourrait être intéressant d'explorer d'autres applications potentielles des composés de l'UDEE dans le traitement d'autres conditions médicales, en plus de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Ces perspectives offrent un aperçu des voies possibles pour de futures recherches dans ce domaine.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(A)

1. Aggarwal, S., Thareja, S., Bhardwaj, T. R., & Kumar, M. (2010). Self-organizing molecular field analysis on pregnane derivatives as human steroidal 5 α -reductase inhibitors. *Steroids*, 75(6), 411-418.
2. Al-Barwary, L. T. (2013). The anthelmintic effect of urtica dioica and tanacetum vulgare L. On protoscoleces of echinococcus granulosus. *Int J Sci Basic Appl Res*, 11(1), 84-9.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major cardiovascular. (2000) events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc.* ;283:1967–1975.
4. Alonso-Alvarez, C., Bertrand, S., Faivre, B., Chastel, O., & Sorci, G. (2007). Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis. *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci*, 274(1611), 819-825.
5. Alturkistani, H. A., Tashkandi, F. M., & Mohammedsaleh, Z. M. (2016). Histological stains: a literature review and case study. *Global journal of health science*, 8(3), 72.
6. Andrew, J. J., & Dhakal, H. N. (2022). Sustainable biobased composites for advanced applications: recent trends and future opportunities—A critical review. *Composites Part C: Open Access*, 7, 100220.
7. Arruzazabala, M. L., Mas, R., Molina, V., Noa, M., Carbajal, D., & Mendoza, N. (2006). Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit, on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats. *Drugs in R & D*, 7, 233-241.

(B)

8. Babu, S. V., Veeresh, B., Patil, A. A., & Warke, Y. B. (2010). Lauric acid and myristic acid prevent testosterone induced prostatic hyperplasia in rats. *European journal of pharmacology*, 626(2-3), 262-265.
9. Baig, M. S., Kolasa-Wołoskiuk, A., Pilutin, A., Safranow, K., Baranowska-Bosiacka, I., Kabat-Koperska, J., & Wiszniewska, B. (2019). Finasteride-Induced Inhibition of 5 α -Reductase Type 2 Could Lead to Kidney Damage—Animal, Experimental Study. *Int. J. Environ. Health Res*, 16(10), 1726.
10. Balzarini, J., Neyts, J., Schols, D., Hosoya, M., Van Damme, E., Peumans, W., & De Clercq, E. (1992). The mannose-specific plant lectins from *Cymbidium hybrid* and *Epipactis helleborine* and the (N-acetylglucosamine) n-specific plant lectin from *Urtica dioica* are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro. *Antiviral research*, 18(2), 191-207.
11. Ban, T., Ohue, M., & Akiyama, Y. (2018). Multiple grid arrangement improves ligand docking with unknown binding sites: Application to the inverse docking problem. *Computational biology and chemistry*, 73, 139-146.
12. Barry, M. J. (1990). Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 17(3), 495-507.
13. Bartsch, G., Rittmaster, R., & Klocker, H. (2002). Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World journal of urology*, 19, 413-425.
14. Battandier, J.-A. 1889. *Flore de l'Algerie*, vol. 1, part 2. Adolphe Jourdan, Alger.

15. Baumgardner, D. J. (2016). Stinging nettle: the bad, the good, the unknown. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 3(1), 48-53.
16. Beauchamp, C., & Fridovich, I. (1971). Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem*, 44(1), 276-287.
17. Beloued, A. (1998). Plantes médicinales d'Algérie. *Ed. Entreprise nationale du livre, Alger*, 359.
18. Beloued, Abdelkader. (2005). Plantes médicinales d'Algérie. *Ed. Entreprise nationale du livre, Alger* P152
19. Bhatti, H. N., & Khera, R. A. (2012). Biological transformations of steroidal compounds: a review. *Steroids*, 77(12), 1267-1290.
20. Bhusal, K. K., Magar, S. K., Thapa, R., Lamsal, A., Bhandari, S., Maharjan, R., ... & Shrestha, J. (2022). Nutritional and pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A review. *Heliyon*.
21. Bostwick, D. G. (1996). The pathology of benign prostatic hyperplasia. *Textbook of Benign Prostate Hyperplasia*, 6, 97-112.

(C)

22. Cabeza, M., Bratoef, E., Heuze, I., Ramírez, E., Sánchez, M., & Flores, E. (2003, January). Effect of beta-sitosterol as inhibitor of 5alpha-reductase in hamster prostate. In *Proceedings-Western Pharmacology Society* (Vol. 46, pp. 153-155). [Western Pharmacology Society]; 1998.
23. Cheng, F., Zhou, Y., Li, J., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2012). Prediction of chemical-protein interactions: multitarget-QSAR versus computational chemogenomic methods. *Molecular BioSystems*, 8(9), 2373-2384.
24. Chokkalingam, A. P., Yeboah, E. D., Demarzo, A., Netto, G., Yu, K., Biritwum, R. B., ... & Hsing, A. W. (2012). Prevalence of BPH and lower urinary tract symptoms in West Africans. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 15(2), 170-176.
25. Claiborne, A. L. (2018). Catalase activity. In *CRC handbook of methods for oxygen radical research* (pp. 283-284). CRC press.
26. Class Method). OECD TEST Guidel. 423.
27. Collins, G. N., Lee, R. J., McKelvie, G. B., Rogers, A. C. N., & Hehir, M. (1993). Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *British journal of urology*, 71(4), 445-450.

(D)

28. Dar, S. A., Ganai, F. A., Yousuf, A. R., Balkhi, M. U. H., Bhat, T. M., & Sharma, P. (2013). Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*. *Pharmaceutical Biology*, 51(2), 170-180.
29. Devkota, H. P., Paudel, K. R., Khanal, S., Baral, A., Panth, N., Adhikari-Devkota, A., ... & Hansbro, P. M. (2022). Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): Nutritional composition, bioactive compounds, and food functional properties. *Molecules*, 27(16), 5219.
30. Devlin, C. M., Simms, M. S., & Maitland, N. J. (2021). Benign prostatic hyperplasia—what do we know?. *BJU international*, 127(4), 389-399.

31. Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., & Ksouda, K. (2020). Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in biophysics and molecular biology*, 150, 67-77.
32. Djavan, B., & Marberger, M. (1999). A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *European urology*, 36(1), 1-13.
33. Djoudad-Kadji, H., Benslimane, S., Chevalier, C., Kadji, B., Exbrayat, J. M., & Iguer-Ouada, M. (2011). Visualisation des coupes histologiques des follicules ovariens de barbus callensis variation de fixateurs et de colorants. *Rev. fr. histotechnol*, 24(1), 21-28.
34. Drake, M., Dodwad, S. J. M., Davis, J., Kao, L. S., Cao, Y., & Ko, T. C. (2021). Sex-related differences of acute and chronic pancreatitis in adults. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 300.

(E)

35. El Haouari, M., Bnouham, M., Bendahou, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., & Mekhfi, H. (2006). Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(7), 568-572.
36. Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys*, 82(1), 70-77.

(F)

37. Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., & Nonomura, N. (2019). Obesity, inflammation, and prostate cancer. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 201.

(G)

38. Ghaima, K. K., Hashim, N. M., & Ali, S. A. (2013). Antibacterial and antioxidant activities of ethyl acetate extract of nettle (*Urtica dioica*) and dandelion (*Taraxacum officinale*). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(5), 096-099.
39. Ghedira, K., Goetz, P., & Le Jeune, R. (2009). *Urtica dioica* L., *Urtica urens* et/ou hybrides (*Urticaceae*). *Phytothérapie*, 7, 279-285.
40. Giuliano, F. (2006). Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU international*, 97, 34-38.
41. Gratzke, C., Bachmann, A., Descazeaud, A., Drake, M. J., Madersbacher, S., Mamoulakis, C., ... & Gravas, S. (2015). EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur. Urol*, 67(6), 1099-1109.
42. Grauso, L., de Falco, B., Lanzotti, V., & Motti, R. (2020). Stinging nettle, *Urtica dioica* L.: Botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 19, 1341-1377.

(H)

43. Hartl, A., & Vogl, C. R. (2002). Dry matter and fiber yields, and the fiber characteristics of five nettle clones (*Urtica dioica* L.) organically grown in Austria for potential textile use. *American Journal of Alternative Agriculture*, 17(4), 195-200.
44. HERNÁNDEZ, E. A. G., Diaz Portillo, S. A., Villafuerte Anaya, O. C., VALLE, M. D. R. G., FLORES, J. D. C. B., CHÁVEZ, R. S. M., ... & SÁNCHEZ, P. L. (2020). RENOPROTECTIVE AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF HIPPOCRATEA EXCELSA ON METABOLIC SYNDROME IN FRUCTOSE-FED RATS. *Farmacía*, 68(6).
45. Hidayathulla, S., Shahat, A. A., Ahamad, S. R., Al Moqbil, A. A. N., Alsaid, M. S., & Divakar, D. D. (2018). GC/MS analysis and characterization of 2-Hexadecen-1-ol and beta sitosterol from *Schimpera arabica* extract for its bioactive potential as antioxidant and antimicrobial. *Journal of applied microbiology*, 124(5), 1082-1091.

(I)

46. Inamura, S., Ito, H., Shinagawa, T., Tsutsumiuchi, M., Taga, M., Kobayashi, M., & Yokoyama, O. (2018). Prostatic stromal inflammation is associated with bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 78(10), 743-752.

(J)

47. Jain, A. N., & Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 22, 133-139.
48. Jung, K., Seidel, B., Rudolph, B., Lein, M., Cronauer, M. V., Henke, W., ... & Loening, S. A. (1997). Antioxidant enzymes in malignant prostate cell lines and in primary cultured prostatic cells. *Free Radic. Biol. Med*, 23(1), 127-133.

(K)

49. Karthik, L., & Vijayakumar, B. (2020). Screening of Anti-Cancer Properties of Beta-Sitosterol and its Derivatives against Microtubules: Molecular Modeling Approach. *Int J Pharm Phytopharmacol Res*, 10(1), 8-21.
50. Kayode, O. T., Owolabi, A. V., & Kayode, A. A. A. (2020). Biochemical and histomorphological changes in testosterone propionate-induced benign prostatic hyperplasia in male Wistar rats treated with ketogenic diet. *Biomed. Pharmacother*, 132, 110863.
51. Kennedy Jr, G. L., Ferenz, R. L., & Burgess, B. A. (1986). Estimation of acute oral toxicity in rates by determination of the approximate lethal dose rather than the LD50. *Journal of Applied Toxicology*, 6(3), 145-148.
52. Khan, F. U., Ihsan, A. U., Khan, H. U., Jana, R., Wazir, J., Khongorzul, P., ... & Zhou, X. (2017). Comprehensive overview of prostatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 1064-1076.
53. Khare, V., Kushwaha, P., Verma, S., Gupta, A., Srivastava, S., & Rawat, A. K. S. (2012). Pharmacognostic evaluation and antioxidant activity of *Urtica dioica* L.

54. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.
55. Kim, E. H., Larson, J. A., & Andriole, G. L. (2016). Management of benign prostatic hyperplasia. *Annu. Rev. Med*, 67, 137-151.
56. Koch, E. (2001). Extracts from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Med*, 67(06), 489-500.
57. Krieger, J. N., Lee, S. W. H., Jeon, J., Cheah, P. Y., Liong, M. L., & Riley, D. E. (2008). Epidemiology of prostatitis. *International journal of antimicrobial agents*, 31, 85-90.
58. Krieger, J. N., Nyberg Jr, L., & Nickel, J. C. (1999). NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, 282(3), 236-237.
59. Kullisaar, T., Türk, S., Punab, M., & Mändar, R. (2012). Oxidative stress—cause or consequence of male genital tract disorders?. *The Prostate*, 72(9), 977-983.
60. Kumaki, Y., Wandersee, M. K., Smith, A. J., Zhou, Y., Simmons, G., Nelson, N. M., ... & Barnard, D. L. (2011). Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model by stinging nettle lectin, *Urtica dioica* agglutinin. *Antiviral research*, 90(1), 22-32.

(L)

61. Langan, R. C. (2019). Benign prostatic hyperplasia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46(2), 223-232.
62. Luciani, L. G., Mattevi, D., Vattovani, V., Cai, T., Giusti, G., & Malossini, G. (2022). Phytotherapy for male luts: What happens then? 10-year research. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 46(7), 442-446.
63. Luz Fernandez, M., & Vega-López, S. (2005). Efficacy and safety of sitosterol in the management of blood cholesterol levels. *Cardiovascular Drug Reviews*, 23(1), 57-70.
64. Sharifi-Rad, R. (2020). Beneficial effect of the *Urtica dioica* aqueous extract on the crystallization of calcium oxalate in urine. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 14(1).

(M)

65. MacDonald, R., Tacklind, J. W., Rutks, I., & Wilt, T. J. (2012). *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU international*, 109(12), 1756-1761.
66. Manganelli, R. U., Zaccaro, L., & Tomei, P. E. (2005). Antiviral activity in vitro of *Urtica dioica* L., *Parietaria diffusa* M. et K. and *Sambucus nigra* L. *Journal of ethnopharmacology*, 98(3), 323-327.
67. Mansoori, B., Mohammadi, A., Hashemzadeh, S., Shirjang, S., Baradaran, A., Asadi, M., ... & Baradaran, B. (2017). *Urtica dioica* extract suppresses miR-21 and metastasis-related genes in breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 95-102.
68. Mbaka, G., Ogonnia, S., Sulaiman, A., & Osiagwu, D. (2019). Histomorphological effects of the oil extract of *Sphenocentrum jollyanum* seed on benign prostatic hyperplasia induced by exogenous testosterone and estradiol in adult Wistar rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, 9(1), 21.

69. McConnell, J. D., Bruskewitz, R., Walsh, P., Andriole, G., Lieber, M., Holtgrewe, H. L., ... & Waldstreicher, J. (1998). The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 338(9), 557-563.
70. McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M., Andriole Jr, G. L., Dixon, C. M., Kusek, J. W., ... & Smith, J. A. (2003). The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2387-2398.
71. McVARY, K. E. V. I. N. (2006). Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int*, 97, 23-28.
72. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L., Barry, M. J., Bruskewitz, R. C., Donnell, R. F., ... & Wei, J. T. (2011). Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 185(5), 1793-1803.
73. Minciullo, P. L., Inferrera, A., Navarra, M., Calapai, G., Magno, C., & Gangemi, S. (2015). Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urologia Internationalis*, 94(3), 249-254.
74. Mitsunari, K., Miyata, Y., Matsuo, T., Mukae, Y., Otsubo, A., Harada, J., ... & Sakai, H. (2021). Pharmacological effects and potential clinical usefulness of polyphenols in benign prostatic hyperplasia. *Molecules*, 26(2), 450.
75. Mochtar, C. A., Kiemeny, L. A. L. M., Van Riemsdijk, M. M., Barnett, G. S., Laguna, M. P., Debruyne, F. M. J., & De La Rosette, J. J. M. C. H. (2003). Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol*, 44(6), 695-700.
76. Mohammadi, A., Mansoori, B., Baradaran, P. C., Khaze, V., Aghapour, M., Farhadi, M., & Baradaran, B. (2017). Urtica dioica extract inhibits proliferation and induces apoptosis and related gene expression of breast cancer cells in vitro and in vivo. *Clinical breast cancer*, 17(6), 463-470.
77. Moradi, H. R., Majd, N. E., Esmailzadeh, S., & Tabatabaei, S. R. F. (2015). The histological and histometrical effects of Urtica dioica extract on rat's prostate hyperplasia. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 6, No. 1, p. 23). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
78. Morales, E. E., Grill, S., Svatek, R. S., Kaushik, D., Thompson Jr, I. M., Ankerst, D. P., & Liss, M. A. (2016). Finasteride reduces risk of bladder cancer in a large prospective screening study. *Eur. Urol*, 69(3), 407-410.

(N)

79. Nagao, K., & Yanagita, T. (2005). Conjugated fatty acids in food and their health benefits. *Journal of bioscience and bioengineering*, 100(2), 152-157.
80. Nahata, A., & Dixit, V. K. (2012). Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, 44, 396-409.
81. Nahata, A., & Dixit, V. K. (2014). Evaluation of 5 α -reductase inhibitory activity of certain herbs useful as antiandrogens. *Andrologia*, 46(6), 592-601.

82. Nixon, R. G., Lilly, J. D., Liedtke, R. J., & Batjer, J. D. (1997). Variation of free and total prostate-specific antigen levels: the effect on the percent free/total prostate-specific antigen. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 121(4), 385.

(O)

83. OECD. (2001). OECD guideline for testing of chemicals (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic
84. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.
85. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem*, 95(2), 351-358.
86. Özen, T., & Korkmaz, H. (2003). Modulatory effect of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) leaf extract on biotransformation enzyme systems, antioxidant enzymes, lactate dehydrogenase and lipid peroxidation in mice. *Phytomedicine*, 10(5), 405-415.

(P)

87. Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., & Serban, A. I. (2021). Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem*, 209, 112891.
88. Powers, E., Karachaliou, G. S., Kao, C., Harrison, M. R., Hoimes, C. J., George, D. J., ... & Zhang, T. (2020). Novel therapies are changing treatment paradigms in metastatic prostate cancer. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 1-13.

(R)

89. Rizk, S., Al Bast, N., Hodroj, M. H., & Borjac, J. (2017). Aqueous *urtica dioica* leaves extract inhibits proliferation of acute myeloid leukemia cells in vitro. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 17, S279-S280.
90. Roehrborn, C. G. (2011). Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Medical Clinics*, 95(1), 87-100.
91. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J., Damião, R., Major-Walker, K., Nandy, I., ... & CombAT Study Group. (2010). The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *European urology*, 57(1), 123-131.
92. Rustan, A. C., & Drevon, C. A. (2001). Fatty acids: structures and properties. *e LS*.

(S)

93. Saponaro, M., Giacomini, I., Morandin, G., Cocetta, V., Ragazzi, E., Orso, G., ... & Montopoli, M. (2020). *Serenoa repens* and *Urtica dioica* fixed combination: in-vitro validation of a therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9178.

94. Sarma Katakai, M., Murugamani, V., Rajkumari, A., Singh Mehra, P., Awasthi, D., & Shankar Yadav, R. (2012). Antioxidant, hepatoprotective, and anthelmintic activities of methanol extract of *Urtica dioica* L. leaves. *Pharmaceutical Crops*, 3(1).
95. Sauer, A. K., Vela, H., Vela, G., Stark, P., Barrera-Juarez, E., & Grabrucker, A. M. (2020). Zinc deficiency in men over 50 and its implications in prostate disorders. *Frontiers in Oncology*, 10, 553161.
96. Scavuzzo, A., Favilla, V., Cimino, S., Madonia, M., Li Volti, G., & Morgia, G. (2012). The relationship between oxidative stress and obesity in prostate disease. *Urologia Journal*, 79(2), 156-158.
97. Scheau, C., Caruntu, C., Badarau, I. A., Scheau, A. E., Docea, A. O., Calina, D., & Caruntu, A. (2021). Cannabinoids and inflammations of the gut-lung-skin barrier. *Journal of Personalized Medicine*, 11(6), 494.
98. Schwinn, D. A., & Roehrborn, C. G. (2008). α 1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *International Journal of Urology*, 15(3), 193-199.
99. Shah, D. U. (2013). Developing plant fibre composites for structural applications by optimising composite parameters: a critical review. *Journal of materials science*, 48(18), 6083-6107.
100. Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Patra, J. K., Singh, Y. D., Panda, M. K., Das, G., ... & Calina, D. (2021). Paclitaxel: application in modern oncology and nanomedicine-based cancer therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021.
101. Shortliffe, L. M. D., Ye, Y., Behr, B., & Wang, B. (2014). Testosterone changes bladder and kidney structure in juvenile male rats. *J. Urol.*, 191(6), 1913-1919.
102. Silva, M. H. A. D., Estrada, J. H. D., Gregório, B. M., Sampaio, F. J. B., & Souza, D. B. D. (2021). Does treatment with dutasteride or finasteride has impact on renal morphology? Experimental study. *Acta Cir. Bras*, 36.
103. Singh, R., Hussain, S., Verma, R., & Sharma, P. (2013). Anti-mycobacterial screening of five Indian medicinal plants and partial purification of active extracts of *Cassia sophera* and *Urtica dioica*. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 6(5), 366-371.
104. Sun, C., Peng, Y., Wu, Y., Zhang, Y., & Li, X. (2020). The effect of *Metapanax delavayi* leaf extract on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *J. Funct. Foods*, 66, 103797.

(T)

105. Taheri, Y., Joković, N., Vitorović, J., Grundmann, O., Maroyi, A., & Calina, D. (2021). The burden of the serious and difficult-to-treat infections and a new antibiotic available: cefiderocol. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 578823.
106. Tan, B. L., & Norhaizan, M. E. (2021). Oxidative stress, diet and prostate cancer. *World J Mens Health*, 39(2), 195.
107. Tempany, C. M., Partin, A. W., Zerhouni, E. A., Zinreich, S. J., & Walsh, P. C. (1993). The influence of finasteride on the volume of the peripheral and periurethral zones of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 22(1), 39-42.
108. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.

(U)

109. Udensi, U. K., & Tchounwou, P. B. (2016). Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 35, 1-19.

(V)

110. Viotti, C., Albrecht, K., Amaducci, S., Bardos, P., Bertheau, C., Blaudez, D., ... & Chalot, M. (2022). Nettle, a long-known fiber plant with new perspectives. *Materials*, 15(12), 4288.
111. Vital, P., Castro, P., & Ittmann, M. (2016). Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*, 76(1), 58-67.

(X)

112. Xia, S. J., Cui, D., & Jiang, Q. (2012). An overview of prostate diseases and their characteristics specific to Asian men. *Asian journal of andrology*, 14(3), 458
113. Xiao, Q., Wang, L., Supekar, S., Shen, T., Liu, H., Ye, F., ... & Zhang, C. (2020). Structure of human steroid 5 α -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride. *Nature Communications*, 11(1), 5430.

(Y)

114. Yue, L., Wang, T., Ge, Y., Ge, M., Zhang, C., Hou, Q., ... & Zhang, W. (2019). Prevalence and heritability of benign prostatic hyperplasia and LUTS in men aged 40 years or older in Zhengzhou rural areas. *The Prostate*, 79(3), 312-319.

(Z)

115. Zabaoui, N., Mabed, D., Lobaccaro, J. M., & Lahouel, M. (2016). Oxidative stress in benign prostate hyperplasia. *Andrologia*, 48(1), 69-73.
116. Zamani, P., Mokhtari, O., & Dehghanian, F. (2021). Identification of beta-sitosterol and stigmasterol as possible inhibitors of 5 alpha-reductase 1: an in-silico study. *Precision Medicine and Clinical OMICS*, 1(1).
117. Zeković, Z., Cvetanović, A., Švarc-Gajić, J., Gorjanović, S., Sužnjević, D., Mašković, P., ... & Đurović, S. (2017). Chemical and biological screening of stinging nettle leaves extracts obtained by modern extraction techniques. *Industrial Crops and Products*, 108, 423-430.
118. Zenão, S., Aires, A., Dias, C., Saavedra, M. J., & Fernandes, C. (2017). Antibacterial potential of *Urtica dioica* and *Lavandula angustifolia* extracts against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from diabetic foot ulcers. *Journal of herbal medicine*, 10, 53-58.
119. Zhang, H., Li, N., Li, K., & Li, P. (2014). Protective effect of *Urtica dioica* methanol extract against experimentally induced urinary calculi in rats. *Molecular medicine reports*, 10(6), 3157-3162.
120. Zhao, M. J., Yuan, S., Zi, H., Gu, J. M., Fang, C., & Zeng, X. T. (2021). Oxidative stress links aging associated cardiovascular diseases and prostatic diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev*, 2021.

ANNEXES

Annexes

Annexe 1

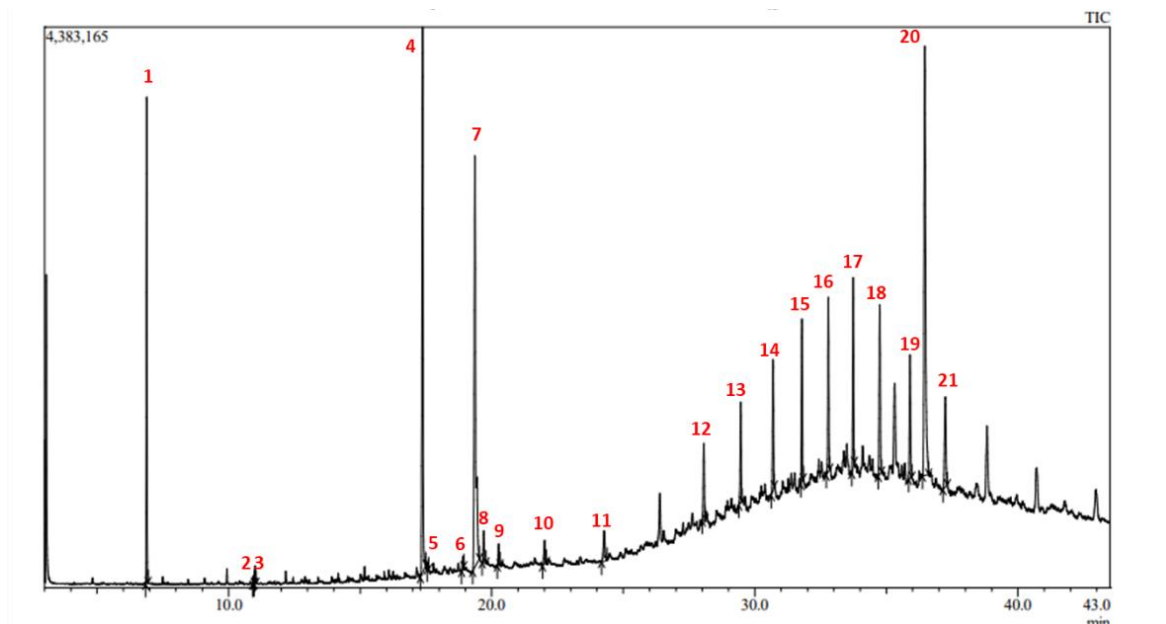
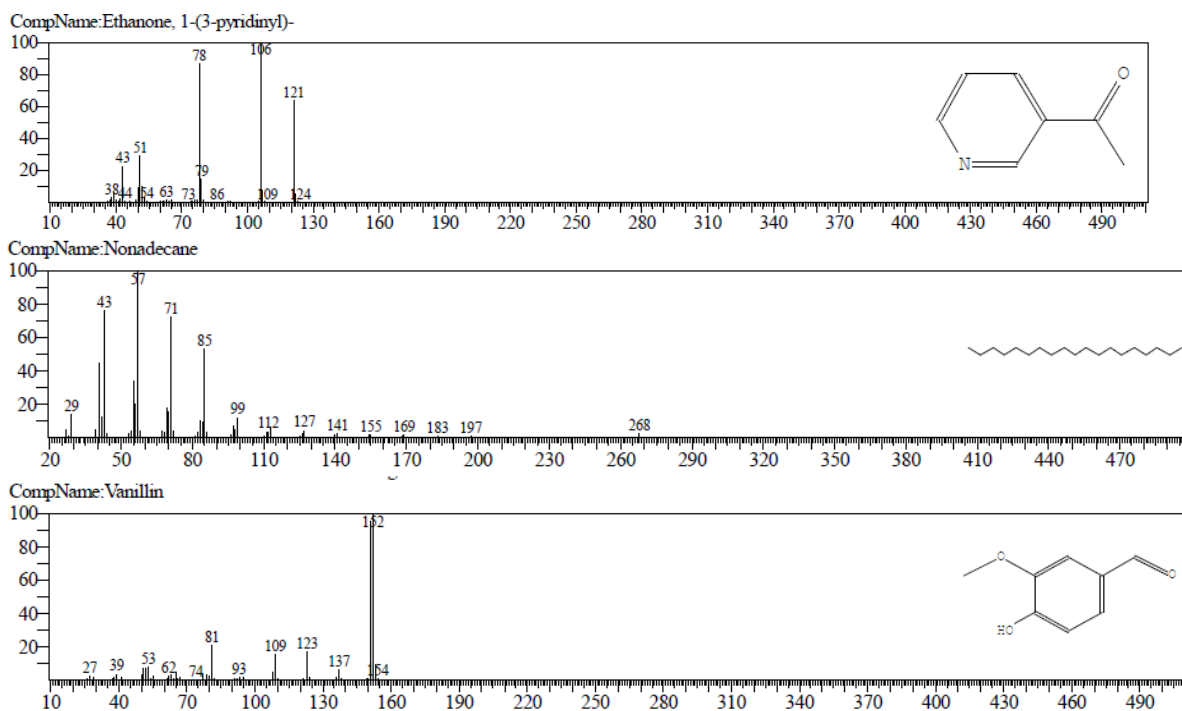
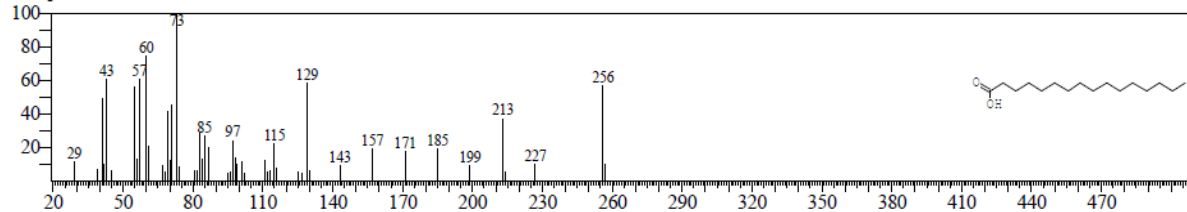


Figure : Chromatogramme GC-MS de l'extrait éthérique des racines d'*Urtica dioica* L

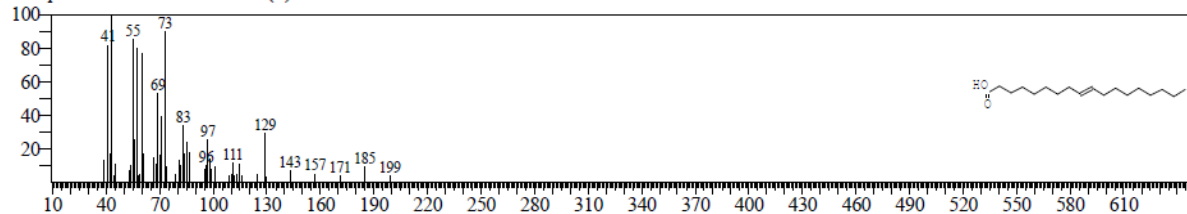
Les spectres de masse de chaque composé par ordre :



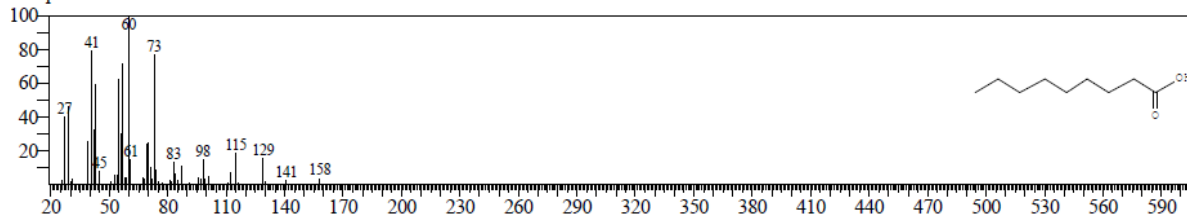
CompName: Hexadecanoic acid



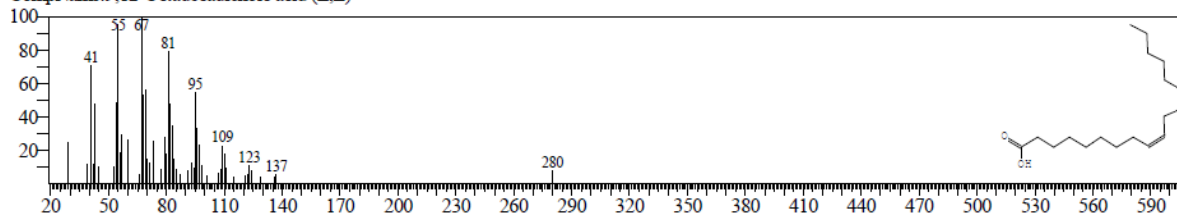
CompName: 9-Octadecenoic acid (Z)-



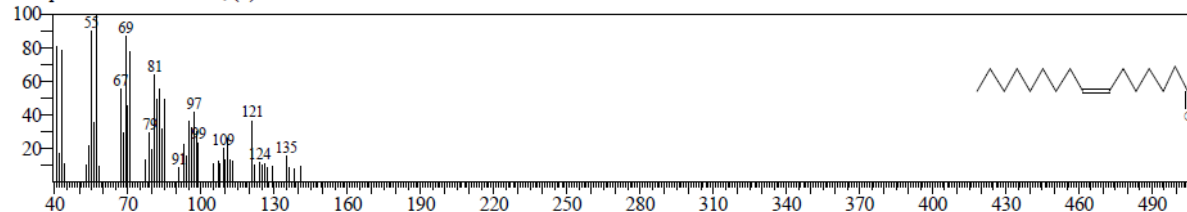
CompName: Nonanoic acid



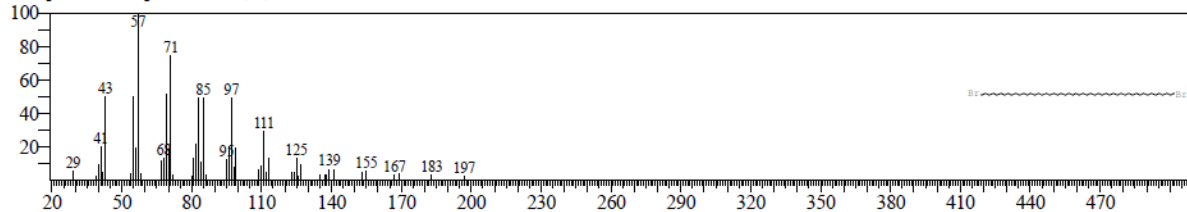
CompName: 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-



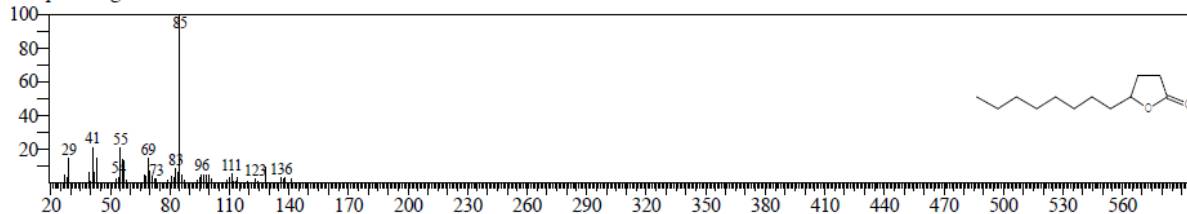
CompName: 7-Hexadecenal, (Z)-



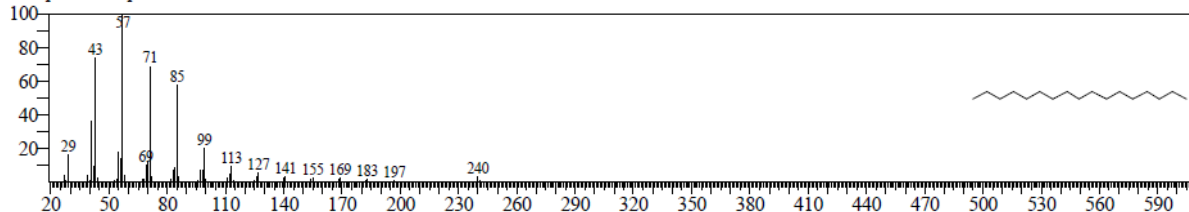
CompName: Tetrapentacontane, 1,54-dibromo-



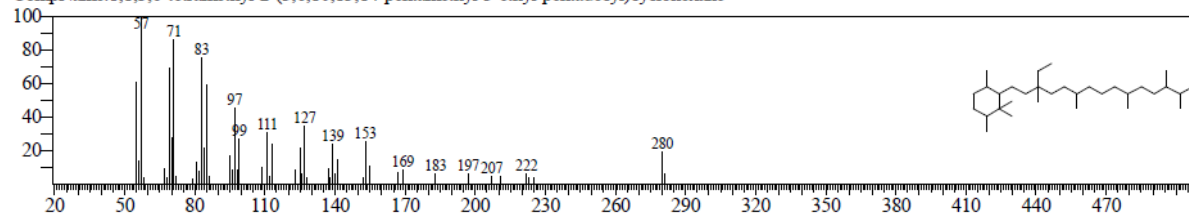
CompName: gamma-Dodecalactone



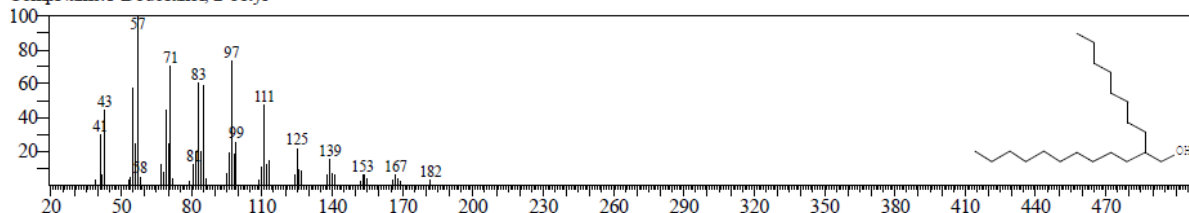
CompName: Heptadecane



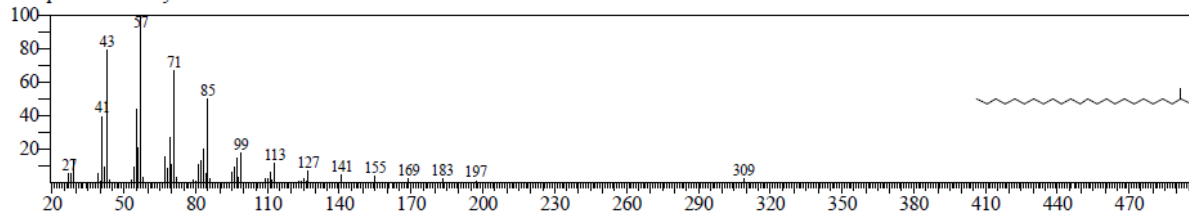
CompName: 1,1,3,6-tetramethyl-2-(3,6,10,13,14-pentamethyl-3-ethyl-pentadecyl)cyclohexane



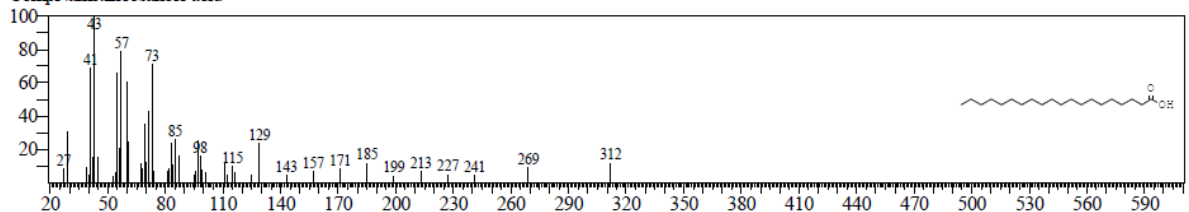
CompName: 1-Dodecanol, 2-octyl-



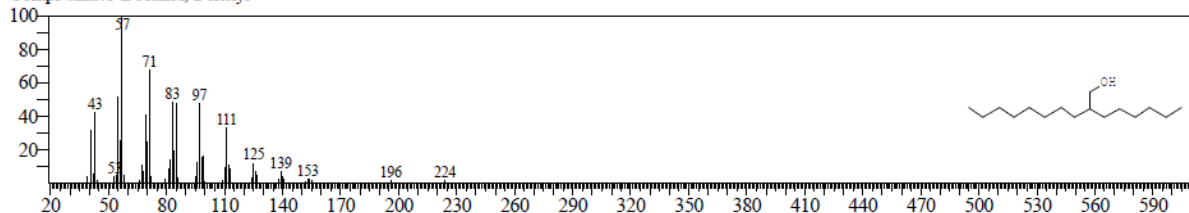
CompName: 2-Methyltetraacosane



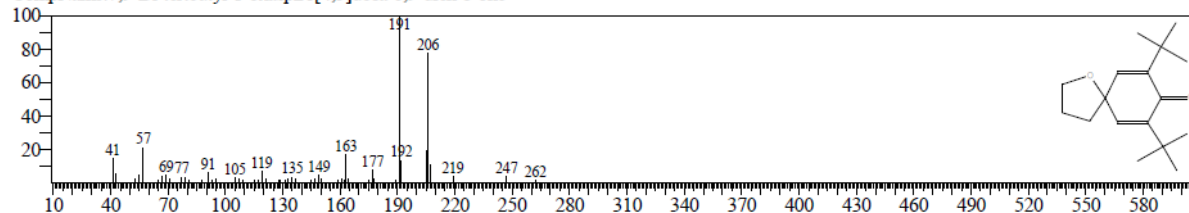
CompName: Eicosanoic acid



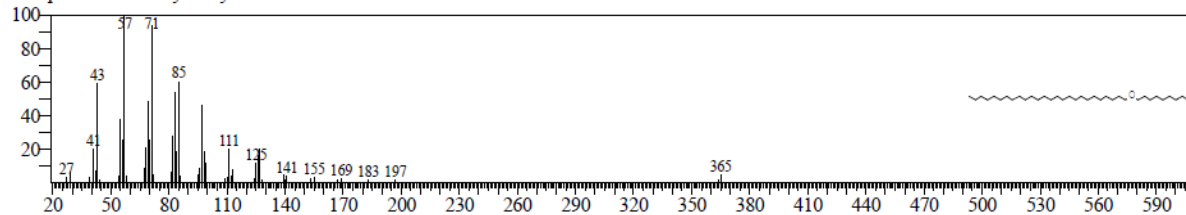
CompName: 1-Decanol, 2-hexyl-



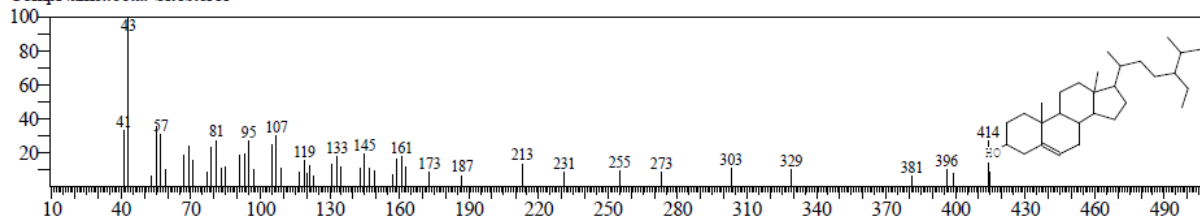
CompName: 7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro[4,5]deca-6,9-dien-8-one



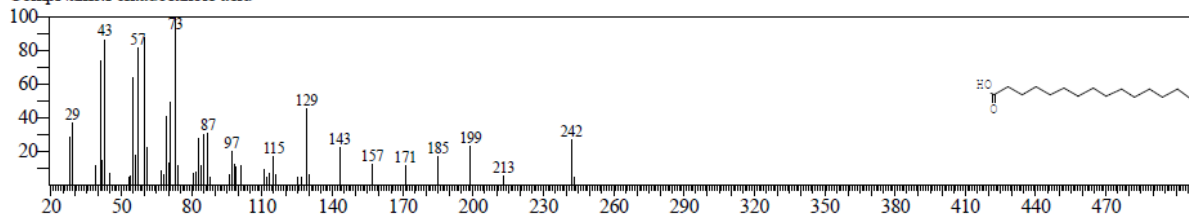
CompName:Hexacosyl nonyl ether



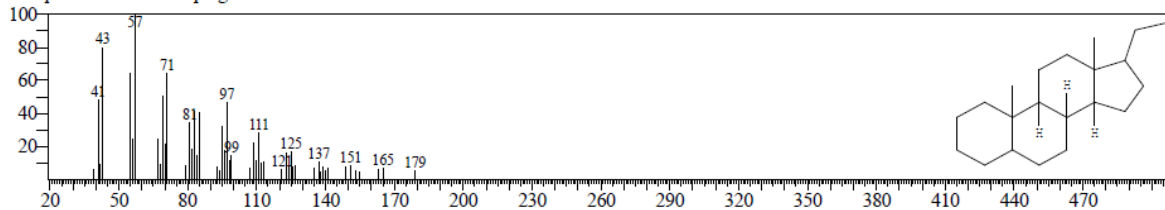
CompName:.beta.-Sitosterol



CompName:Pentadecanoic acid

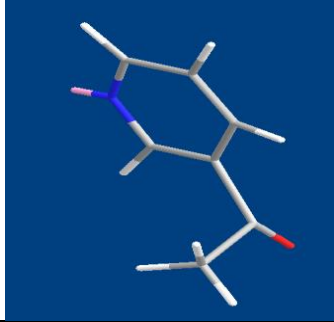
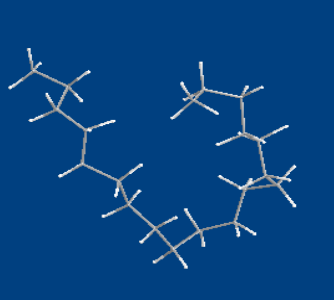

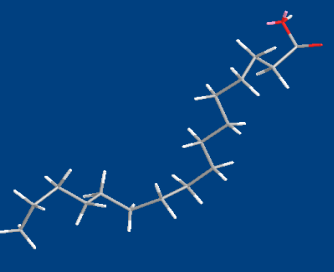


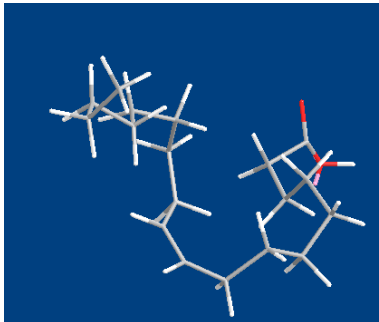
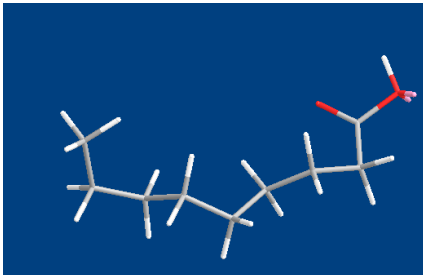
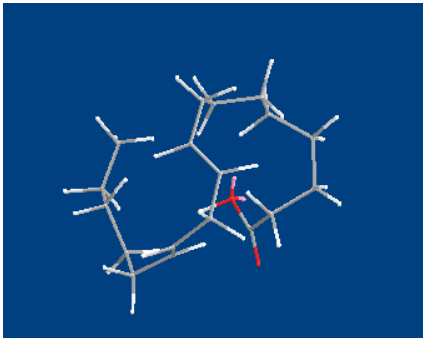
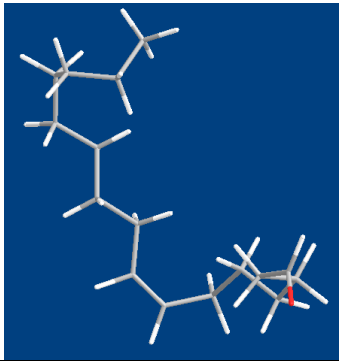
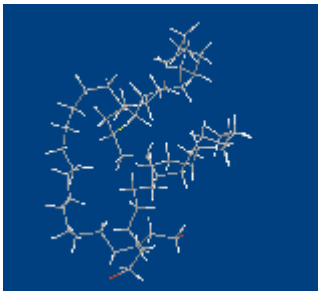
CompName:14.-beta.-H-pregna

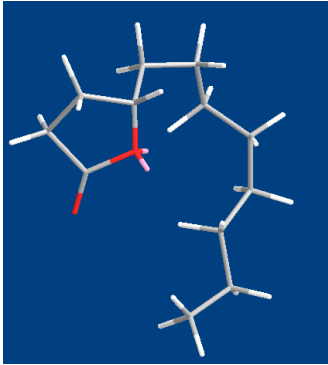
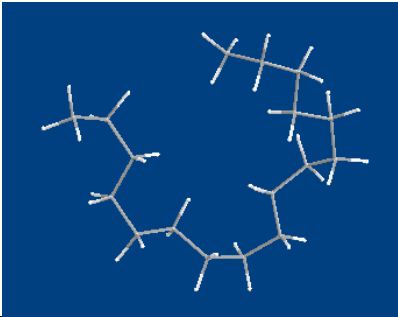
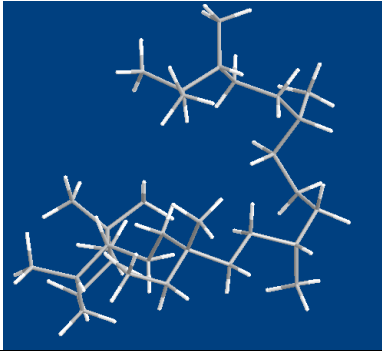
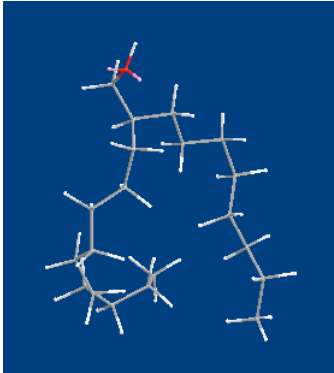
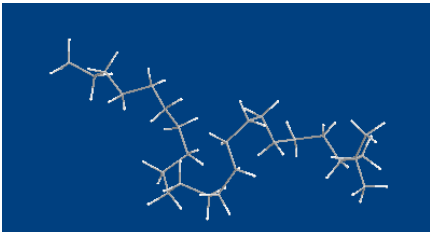


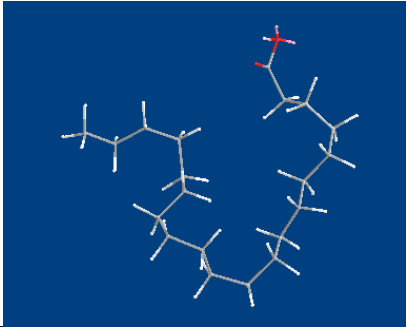
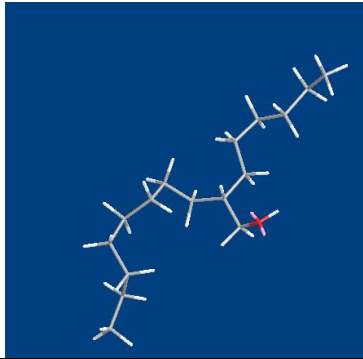
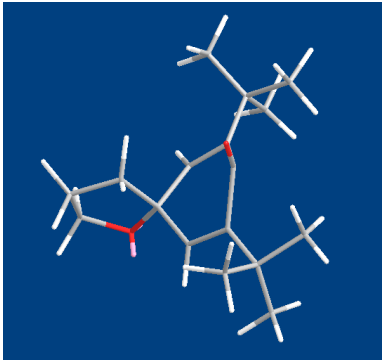
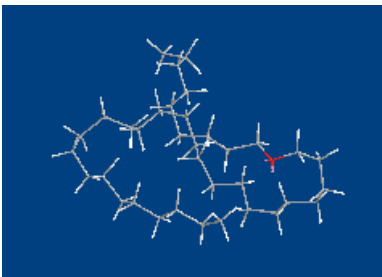
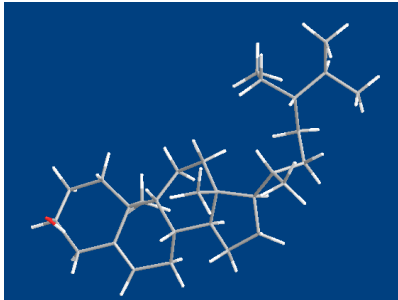
Annexe 2


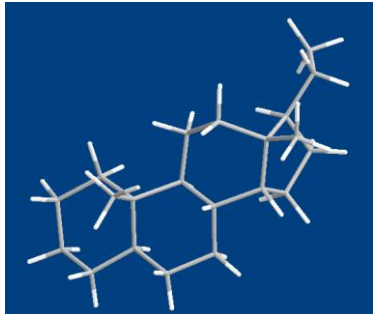
Les ligands optimisés par Chem3D Ultra 8.0.

Les ligands de l'extrait UDEE	Canonical SMILES	Structure tridimensionnelle optimisée
1-(3-Pyridinyl)éthanone	<chem>CC(=O)C1=CN=CC=C1</chem>	
Nonadécane	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC CCCC</chem>	
Vanilline	<chem>COC1=C(C=CC(=C1) C=O)O</chem>	
Acide Hexadécanoïque	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC CC(=O)O</chem>	

<p>Acide Cis-9- Octadécénoïque</p>	$\text{CCCCCCCCC}=\text{CCCC}$ $\text{CCCCC}(=\text{O})\text{O}$	
<p>Acide Nonanoïque</p>	$\text{CCCCCCCCC}(=\text{O})\text{O}$	
<p>Acide 9,12 Octadécadiénoïque</p>	$\text{CCCCCC}=\text{CCC}=\text{CCC}$ $\text{CCCCC}(=\text{O})\text{O}$	
<p>(Z)-7-Hexadécénal</p>	$\text{CCCCCCCCC}=\text{CCCC}$ $\text{CCC}=\text{O}$	
<p>1,54 Dibromotétrapentacontane</p>	$\text{C}(\text{CCCCCCCCCCCCC}$ CCCCCCCCCCCCC $\text{Br})\text{CCCCCCCCCCCCC}$ CCCCCCCCCCCCCCCC Br	

<p>gamma. -Dodécalactone</p>	<chem>CCCCCCCCC1CCC(=O)O1</chem>	
<p>Heptadécane</p>	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC CCC</chem>	
<p>1,1,3,6-tétraméthyl-2-(3,6,10,13,14-pentaméthyl-3-éthyl-pentadécy) cyclohexane</p>	<chem>CCC(C)(CCC1C(CCC(C1(C)C)C)C)CCC(C)C CCC(C)CCC(C)C(C)C</chem>	
<p>1-Dodécanol, 2-octyl</p>	<chem>CCCCCCCCCCCC(CCC CCCC)CO</chem>	
<p>2-Méthyltétracosane</p>	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC CCCCC(C)C</chem>	

Acide Eicosanoïque	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	
1-Décanol, 2-hexyl	<chem>CCCCCCCC(CCCCC)CO</chem>	
7,9-Di-tertbutyl-1-oxaspiro [4,5] deca-6,9-dien-8-one	<chem>CC(C)(C)C1=CC2(CC(C)O)C=C(C1=O)C(C)(C)C</chem>	
Hexacosyl nonyl éther	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCOCCCCCCCC</chem>	
bêta-Sitostérol	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>	

Acide Pentadécanoïque	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>	 A ball-and-stick model of pentadecanoic acid, showing a long, zigzag hydrocarbon chain with a carboxyl group at the end. The atoms are represented by spheres (carbon in grey, oxygen in red, hydrogen in white) connected by sticks. The model is set against a dark blue background.
(14β)-Pregnane	<chem>CCC1CCC2C1(CCC3C2CCC4C3(CCCC4)C)C</chem>	 A ball-and-stick model of (14β)-pregnane, showing a complex polycyclic steroid-like structure. The atoms are represented by spheres (carbon in grey, hydrogen in white) connected by sticks. The model is set against a dark blue background.

Annexe 3

Résultats des Invite de commande (cmd) ; Docking par autodock vina pour chaque ligand.

```
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be 1_3_Pyridinyl_ethanone_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -5.1 | 0.000 | 0.000
2 | -5.0 | 2.769 | 3.600
3 | -4.9 | 2.420 | 3.761
4 | -4.8 | 2.752 | 3.102
5 | -4.7 | 2.822 | 4.116
6 | -4.7 | 4.324 | 5.485
7 | -4.6 | 1.896 | 2.179
8 | -4.5 | 5.090 | 6.065
9 | -4.5 | 2.494 | 3.642
Writing output ... done.
```

```
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Nonadecane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -5.9 | 0.000 | 0.000
2 | -5.9 | 1.142 | 4.229
3 | -5.8 | 1.283 | 3.625
4 | -5.8 | 1.410 | 5.359
5 | -5.8 | 1.517 | 4.532
6 | -5.7 | 1.293 | 4.395
7 | -5.7 | 1.356 | 5.784
8 | -5.7 | 1.234 | 4.727
9 | -5.6 | 1.373 | 5.480
Writing output ... done.
```

```

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be vanillin_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----|
1 | -6.0 | 0.000 | 0.000
2 | -5.4 | 2.050 | 4.882
3 | -5.3 | 2.088 | 4.556
4 | -5.3 | 2.868 | 4.539
5 | -5.2 | 2.754 | 3.405
6 | -5.2 | 3.426 | 4.360
7 | -5.2 | 3.400 | 4.589
8 | -5.2 | 3.518 | 6.781
9 | -5.1 | 3.125 | 4.200
Writing output ... done.
    
```

```

C:\Users\Weltinfo>cd "C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme
pdbqt"
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Hexadecanoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----|
1 | -6.1 | 0.000 | 0.000
2 | -6.0 | 1.257 | 2.312
3 | -6.0 | 1.564 | 3.586
4 | -6.0 | 3.409 | 6.184
5 | -6.0 | 2.565 | 5.562
6 | -5.8 | 1.593 | 3.411
7 | -5.8 | 1.795 | 3.456
8 | -5.8 | 1.477 | 2.782
9 | -5.7 | 1.860 | 3.876
Writing output ... done.
    
```

```

C:\> s (x86)\The Scripps Research Institute\Uina\Uina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Cis_9-Octadecenoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -6.5      0.000      0.000
2      -6.5      3.200      6.241
3      -6.4      1.550      2.972
4      -6.3      1.289      2.670
5      -6.3      3.153      6.364
6      -6.2      3.559      6.731
7      -6.1      1.366      3.196
8      -6.0      1.355      3.412
9      -6.0      2.891      6.558

Writing output ... done.
C:\Users\Waltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

C:\> s (x86)\The Scripps Research Institute\Uina\Uina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Nonanoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -5.2      0.000      0.000
2      -5.2      4.783      5.905
3      -5.1      1.512      2.615
4      -5.1      0.805      2.533
5      -5.1      1.899      2.899
6      -5.0      3.966      5.503
7      -5.0      1.575      2.400
8      -5.0      1.354      2.077
9      -4.9      1.170      1.792

Writing output ... done.
C:\Users\Waltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```
CA. Invite de commandes
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be 1_54_Dibromotetrapentacontane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      19.7      0.000      0.000
2      21.5      1.638      3.454
3      22.0      1.832      9.015
4      22.1      1.839      7.981
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
```

```
CA. Invite de commandes
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be finasteride_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -8.7      0.000      0.000
2      -7.7      1.463      2.800
3      -6.6      1.790      7.713
4      -5.8      1.862      7.674
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these>
```

```

C:\> Invite de commandes
Microsoft Windows [version 6.3.9600]
(c) 2013 Microsoft Corporation. Tous droits réservés.

C:\Users\Weltinfo>cd "C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme
pdbqt"

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be gamma_Dodecalactone_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----|
1 | -6.1 | 0.000 | 0.000
2 | -6.1 | 3.037 | 5.643
3 | -6.1 | 3.180 | 5.978
4 | -6.0 | 3.916 | 6.209
5 | -6.0 | 2.028 | 2.813
6 | -6.0 | 1.465 | 2.841
7 | -6.0 | 3.014 | 5.394
8 | -5.9 | 3.337 | 5.769
9 | -5.9 | 1.523 | 2.277

Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

C:\> Invite de commandes
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Heptadecane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----|-----|-----|-----|
1 | -5.5 | 0.000 | 0.000
2 | -5.5 | 1.152 | 4.282
3 | -5.5 | 1.330 | 4.194
4 | -5.5 | 1.429 | 4.051
5 | -5.4 | 1.168 | 4.368
6 | -5.4 | 1.425 | 4.310
7 | -5.3 | 1.493 | 4.949
8 | -5.3 | 1.487 | 4.127
9 | -5.3 | 1.636 | 5.162

Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

Microsoft Windows [version 6.3.9600]
(c) 2013 Microsoft Corporation. Tous droits réservés.

C:\Users\Weltinfo>cd "C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme
pdbqt"

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be 1_1_3_6_tetramethyl_2_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1      -5.9      0.000      0.000
2      -5.6      1.935      7.393
3      -5.2      1.466      7.337
4      -5.1      1.328      7.433
5      -5.0      1.202      3.965
6      -5.0      1.521      3.726
7      -4.7      1.461      7.354
8      -4.6      1.264      2.384
9      -4.6      1.469      7.040

Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be 1_Dodecanol_2_octyl_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1      -6.3      0.000      0.000
2      -6.3      1.509      2.340
3      -6.2      2.000      5.246
4      -6.1      2.764      6.244
5      -6.0      1.304      4.396
6      -6.0      2.860      6.422
7      -6.0      2.170      5.289
8      -5.9      2.809      6.134
9      -5.9      2.957      6.130

Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

C:\> s (<86>\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be 2_Methyltetracosane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search --
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -6.3      0.000      0.000
2      -5.8      1.115      5.711
3      -5.7      1.495      3.614
4      -5.6      1.186      3.054
5      -5.5      1.424      7.418
6      -5.4      1.029      2.403
7      -5.2      1.225      7.049
8      -5.1      1.263      4.171
9      -5.0      1.092      7.345
Writing output ... done.
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
    
```

```

C:\> #####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Eicosanoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -6.2      0.000      0.000
2      -6.1      1.228      3.804
3      -6.1      1.152      3.248
4      -6.1      1.213      3.339
5      -6.1      3.638      6.693
6      -6.0      1.198      3.578
7      -5.9      1.766      3.983
8      -5.9      3.359      6.542
9      -5.8      1.665      4.093
Writing output ... done.
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
    
```

```

C:\> g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be 7_9_Di_tertbutyl_1_oxaspiro [4_5]_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -7.1 | 0.000 | 0.000
2 | -6.7 | 3.129 | 5.450
3 | -6.4 | 3.798 | 7.295
4 | -6.1 | 0.574 | 1.514
5 | -5.2 | 1.650 | 4.220
6 | -5.2 | 2.762 | 5.012
7 | -4.7 | 2.417 | 4.744
8 | -4.5 | 2.408 | 3.928
9 | -4.5 | 1.713 | 4.848
Writing output ... done.
    
```

```

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Pentadecanoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1 | -6.0 | 0.000 | 0.000
2 | -5.9 | 1.556 | 2.802
3 | -5.9 | 1.032 | 2.862
4 | -5.9 | 1.693 | 3.029
5 | -5.7 | 3.186 | 6.745
6 | -5.7 | 1.303 | 3.324
7 | -5.7 | 4.168 | 6.218
8 | -5.7 | 4.063 | 6.786
9 | -5.6 | 1.497 | 3.233
Writing output ... done.
    
```

```

C:\Users\Weltinfo>cd "C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme
pdbqt"
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>"C:\Program File
s (x86)\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log lo
g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be Octadecadienoic acid_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1 | -6.5 | 0.000 | 0.000
2 | -6.3 | 1.105 | 1.578
3 | -6.2 | 1.918 | 3.837
4 | -6.2 | 1.833 | 5.592
5 | -6.1 | 2.822 | 4.487
6 | -6.1 | 2.985 | 6.258
7 | -6.0 | 1.752 | 4.165
8 | -6.0 | 3.547 | 6.946
9 | -6.0 | 1.683 | 3.491
Writing output ... done.

```

```

g.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####
Output will be 14_Pregnane_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
*****
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1 | -10.0 | 0.000 | 0.000
2 | -9.5 | 1.412 | 6.218
3 | -9.5 | 1.578 | 2.075
4 | -9.3 | 1.445 | 6.204
5 | -9.3 | 1.225 | 6.373
6 | -8.8 | 1.489 | 6.351
7 | -8.6 | 1.569 | 2.726
Writing output ... done.
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>

```

```

# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Hexacosyl nonyl ether_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1     | -2.6      | 0.000     | 0.000
2     | -2.2      | 1.742     | 6.288
3     | -1.7      | 1.376     | 5.303
4     | -0.2      | 1.439     | 5.124
5     | 0.2       | 1.357     | 3.957
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
    
```

```

# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Decanolhexyl_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+
1     | -5.6      | 0.000     | 0.000
2     | -5.6      | 1.894     | 5.051
3     | -5.5      | 2.315     | 5.208
4     | -5.4      | 2.193     | 5.517
5     | -5.4      | 2.108     | 3.906
6     | -5.4      | 1.739     | 4.704
7     | -5.4      | 2.241     | 4.534
8     | -5.3      | 1.573     | 4.365
9     | -5.3      | 2.142     | 3.119
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
    
```

```

CA. Invite de commandes
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461 #
# #
# DOI 10.1002/jcc.21334 #
# #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information. #
#####

Output will be <Z>_7_Hexadecenal_opt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
1 | -6.1 | 0.000 | 0.000
2 | -5.9 | 3.103 | 6.308
3 | -5.9 | 2.718 | 6.433
4 | -5.9 | 1.393 | 2.910
5 | -5.9 | 2.665 | 5.792
6 | -5.8 | 1.740 | 2.675
7 | -5.8 | 2.507 | 6.229
8 | -5.8 | 1.786 | 3.553
9 | -5.7 | 2.597 | 6.144
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these\ligand sous forme pdbqt>
    
```

```

CA. Invite de commandes
C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these>"C:\Program Files (x86)\The Scripps Rese
arch Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite: #
# #
# O. Trott, A. J. Olson, #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461 #
# DOI 10.1002/jcc.21334 #
# #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information. #
#####

Output will be betasitosterolopt_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
#####
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----+-----+-----+
1 | -9.3 | 0.000 | 0.000
2 | -8.3 | 2.532 | 7.507
3 | -7.5 | 2.541 | 7.713
4 | -7.0 | 2.709 | 8.113
5 | -6.3 | 2.630 | 7.603
6 | -6.2 | 2.874 | 7.758
Writing output ... done.

C:\Users\Weltinfo\Desktop\docking these>
    
```

Publication