

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي

Université Med-Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature
et de la Vie

Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

Etude de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. contre l'hépatotoxicité induite par le docétaxel.

Jury de soutenance :

Présidente : Dr. Hassiba ROUIBEH

Examinatrice : Dr. Nesrine LARICHE

Encadrante : Dr. Nada ZABAIYOU

Présenté Par :

Kawther DJELLIT

Lina BOUBERTAKH

Meryem HIMRANE

Année universitaire : 2022 – 2023.

Numéro d'ordre (bibliotheque) :

Remerciements

Tout d'abord, nous exprimons notre gratitude envers Dieu le Tout-Puissant pour avoir béni notre parcours avec la force et la volonté nécessaires pour mener à bien ce mémoire.

Nous tenons à remercier notre encadrante, Madame le Docteur Nada ZABAIOU pour son aide et ses conseils avisés. Son expertise dans le domaine de la biologie a été cruciale pour le développement de notre travail. Sa disponibilité et son soutien nous ont été une source de motivation et d'inspiration.

Nos remerciements s'étendent également à Mr. Tarek KHENOUF pour ses conseils pratiques et son aide en animalerie ainsi que pour ses paroles encourageantes.

Notre appréciation s'étend également aux membres du jury, Madame la présidente, Dr. Hassiba ROUIBEH et Madame l'examinatrice, Dr. Nesrine LARICHE pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nous voudrions également exprimer notre gratitude envers nos collègues Djahida et Roumaïssa qui nous ont partagé leurs connaissances et leur expérience. Leurs discussions scientifiques, leurs échanges d'idées et leurs précieux commentaires ont grandement enrichi ce mémoire. Nous n'étions pas que des collègues, nous étions comme une famille et nous avons partagé des moments inoubliables. Notre relation était harmonieuse basée sur la confiance, la compréhension et l'esprit d'équipe et c'est ce qui a contribué au succès de ce travail.

Nous voudrions également exprimer notre gratitude envers tous nos professeurs et enseignants qui ont contribué à notre formation académique. Leurs enseignements ont été essentiels pour la compréhension des concepts et des méthodologies nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Nous souhaitons également exprimer nos remerciements envers nos familles et tous nos amis qui nous ont encouragés de manière inconditionnelle tout au long de cette aventure. Leur amour, leur soutien moral et leurs encouragements ont été une source d'inspiration et de réconfort pendant les moments les plus intenses de ce projet.

Enfin, nous voudrions adresser nos remerciements à tous les chercheurs et scientifiques dont les travaux ont servi de référence dans ce mémoire. Leurs découvertes et leurs contributions à la recherche ont été une source d'inspiration et ont éclairé notre réflexion tout au long de ce projet.

Kawther, Lina et Meryem

Sommaire	
Remerciements	
Sommaire	i
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Liste des abréviations	vi
Introduction	2

Rappels Bibliographiques

1. Généralités sur le docétaxel	05
1.1. Présentation du médicament	05
1.2. Administration	06
1.3. Pharmacocinétique du docétaxel	06
1.3.1. Absorption	06
1.3.2. Distribution	07
1.3.3. Métabolisme et mode d'action	07
1.3.4. Elimination	09
1.4. Polymorphisme	09
1.5. Toxicité du docétaxel.....	09
1.5.1. Rôle du stress oxydant dans la toxicité induite par le docétaxel	11
1.5.2. Hépatotoxicité du docétaxel	12
2. Généralités sur <i>Urtica dioïca</i> L.	13
2.1. Présentation d' <i>Urtica dioïca</i> L.	13
2.2. Description botanique et systématique	14
2.3. Distribution géographique et composition chimique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	16
2.4. Utilisation d' <i>Urtica dioïca</i> L.....	17
2.5. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques d' <i>Urtica dioïca</i> L.....	18

Matériel et Méthodes

1. Animaux et conditions d'élevage	21
2. Matériel végétal	21
3. Préparation de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	21
4. Dosages des polyphénols totaux	21
5. Dosage des flavonoïdes	22
6. Dosage des tanins hydrolysables	22

7. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L. <i>in vitro</i>	23
7.1. Capacité antioxydante totale	23
7.2. Pouvoir réducteur du fer	23
7.3. Pouvoir de piégeage de radicale DPPH'	24
7.4. Pouvoir de piégeage du radical ABTS ^{•+}	24
8. Etude expérimentale <i>in vivo</i>	25
8.1. Etude histologique	25
8.2. Dosages hématologiques	25
8.3. Etude du stress oxydant <i>in vivo</i>	25
8.3.1. Extraction de la fraction cytosolique	26
8.3.2. Activité de la catalase cytosolique	26
8.3.3. Activité de la SOD cytosolique	26
8.3.4. Activité de la GST cytosolique	27
8.3.5. Dosage du glutathion cytosolique	28
8.3.6. Dosage de malondialdéhyde	28
8.3.7. Dosage des protéines	29
9. Etude statistique	29

Résultats

1. Rendement d'extraction de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	31
2. Teneur en composés phénoliques de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	31
3. Capacité antioxydante totale de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	32
4. Pouvoir réducteur de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	34
5. Pouvoir de piégeage du radical DPPH' de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	35
6. Activité de piégeage du radical ABTS ^{•+} de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	36
7. Evaluation de la toxicité du docétaxel et de l'effet hépato-protecteur de l'extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	36
7.1. Taux des granulocytes	37
7.2. Taux des transaminases sériques	38
7.3. Etude histologique	38
7.4. Evaluation du stress oxydant hépatique	39
7.4.1. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase	40
7.4.2. Activité enzymatique de la catalase	41

7.4.3. Activité enzymatique de la glutathion S-transférase	42
7.4.4. Taux cytosoliques du glutathion	43
7.4.5. Taux du malondialdéhyde	44
Discussion	46
Conclusion et Perspectives	60
Annexes	62
Références bibliographiques	67
Résumé	

Liste des figures

Figure.1 Structure chimique du docétaxel.....	5
Figure.2 Phases du métabolisme du docétaxel	7
Figure.3 Mécanisme d'action principal du docétaxel	8
Figure.4 Plante d' <i>Urtica dioïca</i> L.	14
Figure.5 Parties de la plante <i>Urtica dioïca</i> L	16
Figure.6 Capacité antioxydante totale de l'EHEUD et de l'acide ascorbique	33
Figure.7 Pouvoir réducteur de l'EHEUD et de l'acide ascorbique	34
Figure.8 Activité antiradicalaire <i>vis-à-vis</i> du radical DPPH [•] de l'EHEUD et de l'acide ascorbique.....	35
Figure.9 Activité antiradicalaire <i>vis-à-vis</i> du radical ABTS ^{•+} de l'EHEUD et de l'acide ascorbique	36
Figure.10 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et l'EHEUD + DTX sur la variation des taux des granulocytes.....	37
Figure.11 Observation microscopique des modification histologiques du tissu hépatique des rats du lot témoin, lot DTX (2 mg/kg), lot EHEUD (200 mg/Kg) et lot EHEUD+DTX.....	39
Figure. 12 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la SOD.	40
Figure.13 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et EHEUD + DTX sur l'activité de la CAT.	41
Figure.14 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la GST.	42
Figure. 15 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la GSH.	43
Figure. 16 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur les taux du MDA cytosolique.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1. Rendement d'extraction de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. 31

Tableau 2. Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. 31

Tableau 3. Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur les taux des transaminases sériques (ALT et AST) chez les rats *Wistar*. 38

Liste des abréviations

8-OHdG: 8-hydroxy-2' –deoxyguanosine

ABC: ATP Binding Cassette

ALP: Alkaline Phosphatase

ALT: Alanine Transaminase

AR: Androgen Receptor

AST: Aspartate Aminotransferase

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

CAT: Catalase

CYP: Cytochrome

DILI: Drug Induced Liver Injury

ERK1/2: Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2

FDA: Food and Drug Administration

GPx: Glutathione Peroxidase

GR: Glutathione Reductase

GSH: Glutathione

GSTM1: Glutathion S-Transférase Mu 1

H₂O₂: Hydrogen peroxide

HER2+: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR+: Hormone Receptor +

IC 50: Median Inhibition Concentration

IL: Interleukin

LDH: Lactate Deshydrogenase

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MDA: Malondialdehyde

MDR1: Multidrug Resistance Protein 1

MRP2: Mutidrug Resistance Protein 2

NF- κ B: Nuclear Factor Kappa B

NLRP3: NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

Nrf2-ARE: NF-E2-related factor 2 binds to the Antioxidant Reponse Element

O $_2^{\cdot-}$: Superoxide Anion

OATP: Organic Anion Transport Proteins

p38MAPK: p38 α Mitogen-Activated Protein Kinase

P-gp: Permeability-GlycoProtein

ROS: Reactive Oxygen Species

SIRT1: Silent mating type Information Regulator Two homolog 1

SOD: Superoxide Dismutase

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

α -SMA: Alpha Smooth Muscle Actin

γ -GT: γ -Glutamyl Transpeptidase

Introduction

Le docétaxel est un médicament chimiothérapeutique appartenant à la famille des taxanes et largement prescrit pour le traitement de divers cancers grâce à son action cytotoxique qui favorise l'assemblage des tubules en microtubules stables et inhibe leur dépolymérisation, entraînant la mort cellulaire et empêchant la croissance tumorale (Wei et al., 2022). Cependant, cette action cytotoxique sur les cellules cancéreuses provoque parfois des toxicités graves et potentiellement mortelles (Powell et al., 2022).

Le docétaxel peut induire diverses toxicités comme la néphrotoxicité (Ilhan, 2021), la neurotoxicité (Becker et al., 2020) et l'hématotoxicité (Poon et al., 2021). Ces toxicités sont mises en place *via* l'activation de divers mécanismes comme l'induction de l'apoptose et du stress oxydant (Baş et Nazıroğlu, 2019).

Les études cliniques ont confirmé la présence également d'une hépatotoxicité remarquable caractérisée par l'augmentation des taux des transaminases sériques et l'altération de la structure du tissu hépatique (Kenmotsu et Tanigawara, 2015). Cependant, les mécanismes d'action impliqués dans cette toxicité ne sont pas encore bien élucidés.

Plusieurs médicaments sont généralement prescrits pour atténuer les symptômes toxiques de la chimiothérapie mais qui sont plus ou moins efficaces (Mitra et al., 2017). Pour cela, trouver et développer des thérapies alternatives qui peuvent réduire les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse devrait être une nécessité (Cheng et al., 2023).

La médecine traditionnelle joue un rôle essentiel dans la satisfaction des besoins de l'Homme en soins de santé (Morales et al., 2017). Les plantes ont été utilisées depuis l'antiquité comme source de médicaments (Zehraw et al., 2019) et ont le potentiel d'être des traitements alternatifs prometteurs d'une grande variété de maladies humaines (Chidambaram et al., 2022). Et beaucoup d'entre elles ont prouvé leur rôle dans l'atténuation des effets secondaires des médicaments chimiothérapeutiques (Ilyas et al., 2021).

Ces effets sont dus à leur grande diversité et leur richesse en composés biologiquement actifs tels que les polyphénols (Moreira et al., 2020).

Urtica dioïca L. est une plante annuelle très connue et très répandue dans le monde, appartenant à la famille des Urticaceae (Đurović et al., 2023).

Plusieurs études ont été réalisées pour mettre en évidence ses diverses activités et propriétés pharmacologiques (Siouda et al., 2022). D'autres études ont montré la capacité l'*Urtica dioïca*

L. à renforcer et augmenter l'effet thérapeutique des médicaments anticancéreux et également de minimiser leurs effets indésirables (Nafeh et al., 2023).

Le but de notre étude est donc de :

- D'évaluer l'hépatotoxicité du docétaxel et d'étudier l'implication et le rôle du stress oxydant dans cette toxicité.
- D'évaluer l'activité antioxydante *in vitro* de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioica* L.
- D'évaluer l'effet hépatoprotecteur de cet extrait contre la toxicité induite par ce docetaxel.

*Rappels
bibliographiques*

1. Généralités sur le docétaxel

1.1. Présentation du médicament

Le docétaxel (N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl) (DTX) (figure 1) appelé également taxotère (Holsæter et al., 2022), est un dérivé de l'extrait des feuilles de l'if européen *Taxus baccata*, découvert dans les années 1980 (Shahi et al., 2022) et devenu l'un des agents chimiothérapeutiques de la famille des taxanes de deuxième génération depuis 1996 (Rizzo, 2021).

Le docétaxel un médicament anticancéreux très efficace qui a prouvé son efficacité contre différents types de cancers (Wongsaengsak et al., 2021) et qui a une activité antinéoplasique très élevée lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques (Qu et al., 2017).

Le DTX est un médicament semi-synthétique, de nature cristalline sous forme d'une poudre blanche à blanc cassé, d'une formule moléculaire $C_{43}H_{53}NO_{14}$ et un poids moléculaire de 807,89 Da (da Silva et al., 2018; Imran et al., 2020; Oyediran et al., 2022). Il a été approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour le traitement de différents cancers comme le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer gastrique, le cancer de la prostate, le cancer de la tête et du cou (Haq et al., 2016; Kushwah et al., 2018; Kharkar et al., 2020; Shahi et al., 2022) et le cancer des ovaires (Patil et al., 2021).

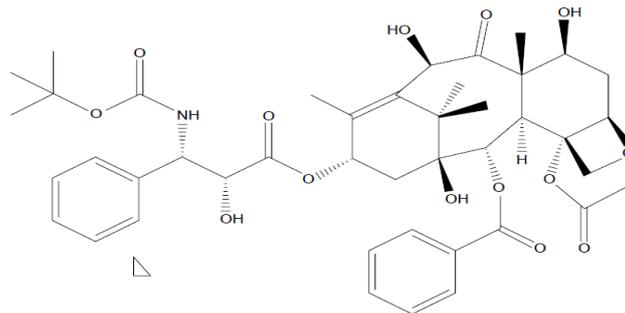


Fig.1 Structure chimique du docétaxel (Yardim et al., 2020).

1.2. Administration

Le docétaxel peut être administré par différentes voies qui englobent la voie intraveineuse, orale, transdermique et rectale sous forme de dispersions solides, de comprimés et de suppositoires (Zhang et al., 2019).

Le DTX est généralement administré en perfusion d'une heure de 75 à 100 mg/m² toutes les 3 semaines alors que les patients en Asie reçoivent une dose standard inférieure de 60 mg/m² (Kim et al., 2018; Van Eijk et al., 2021).

Cependant, pour améliorer l'efficacité thérapeutique et réduire les effets secondaires du DTX, beaucoup d'efforts sont consacrés au développement de nouveaux systèmes d'administration (Do et al., 2019). Le développement d'un système de délivrance de médicaments encapsulés ou conjugués aux nanoparticules est un choix prometteur qui permet de diminuer la toxicité sans affecter l'efficacité anticancéreuse du DTX (Carvalho et al., 2022).

1.3. Pharmacocinétique du docétaxel

Le DTX a une fenêtre thérapeutique étroite (Qu et al., 2017; Ma et al., 2020). Toute modification dans les profils pharmacocinétiques peut changer significativement sa toxicité et son efficacité thérapeutique (Qu et al., 2017). Son profil pharmacocinétique est bien caractérisé, composé de trois compartiments, avec des demi-vies de 4,5 min pour la phase alpha, 38,3 min pour la phase beta et 12,2 h pour la phase gamma (Da Silva et al., 2018; Oyediran et al., 2022).

1.3.1. Absorption

L'absorption du docétaxel à partir de la circulation systémique est facilitée principalement par les transporteurs des solutés OATP1B1 (*Organic Anion Transport Proteins 1B1*) et OATP1B3 (*Organic Anion Transport Proteins 1B3*) exprimés tous deux sur la face basolatérale des hépatocytes, bien que d'autres études aient également montré l'implication aussi du transporteur OATP1A2 (*Organic Anion Transport Proteins 1A2*). En outre, le docétaxel et ses métabolites sont des substrats des transporteurs d'efflux membranaires ABC (*ATP Binding Cassette*) et la P glycoprotéine ABCB1 (*MDR1/P-glycoprotein*) et MRP2 (*Mutidrug Resistance Protein 2*) (ABCC2), exprimées dans la partie apicale des hépatocytes et dans l'épithélium de l'intestin grêle (Han et al., 2019; Van Eijk et al., 2021).

1.3.2. Distribution

Le DTX est distribué des compartiments centraux vers les compartiments périphériques avec un volume total dans le corps humain d'environ 22 L/h/m² et un volume de distribution stationnaire moyen de 113 L, variant en fonction de l'âge, de la fonction hépatique, de la surface corporelle, des protéines plasmatiques (a-1-glycoprotéine acide, albumine et lipoprotéines) et de la voie d'administration (da Silva et al., 2018). Après administration, la liaison du DTX aux protéines plasmatiques (albumine, a-1-glycoprotéine acide et lipoprotéines) est de 95 % (Pétronille et al., 2020).

1.3.3. Métabolisme et mode d'action

Les cytochromes CYP sont impliqués dans le métabolisme de plusieurs médicaments y compris la biotransformation des anticancéreux conventionnels (Hofman et al., 2021). Le DTX est métabolisé par les isoformes des cytochromes hépatiques CYP3A4 et CYP3A5, en métabolites pharmacologiquement inactifs (Imran et al., 2020). Il subit une hydroxylation du groupe tert-butyle médiée par le CYP3A4/3A5 pour former le métabolite alcoolique primaire M2. Ensuite le docétaxel subit une fermeture de cycle par l'intermédiaire d'un aldéhyde putatif, entraînant la formation de deux diastéréo-isomères M1 et M3. Cette étape est suivie d'une oxydation pour former le métabolite cétonique M4 (Muth et al., 2021). (Figure 2).

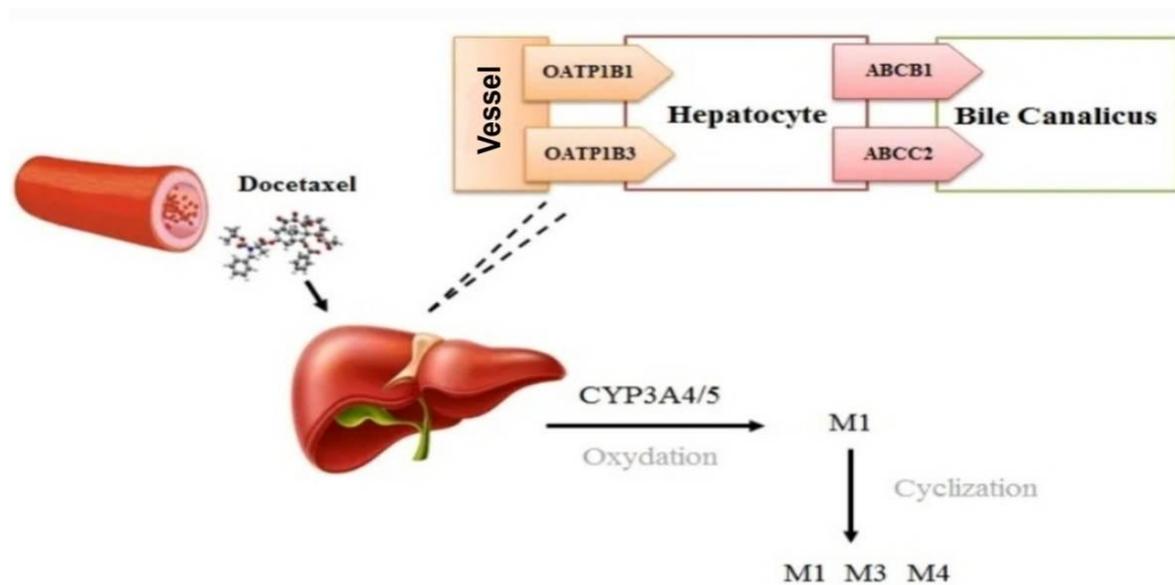


Fig.2 Phases du métabolisme du docétaxel (Nieuweboer et al., 2015).

M1 et M3 = Hydroxyoxazolidinones diastéromères; M2 = Alcool docetaxel; M4 = Oxazolidinedione. Le docétaxel est transporté du sang vers les hépatocytes par OATP1B1 et

OATP1B3, métabolisé par les CYP3A4 et CYP3A5 et transporté de l'hépatocytes dans le canal biliaire *via* les transporteurs ABCB1 et ABCC2.

Le docétaxel se lie à la β -tubuline et perturbe la dynamique des microtubules pour affecter la mitose et les fonctions du cytosquelette ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M (Ashrafizadeh et al., 2021). Le DTX peut aussi stimuler l'apoptose *via* la régulation négative de l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) et déclencher par conséquent l'activation des caspases (Ashrafizadeh et al., 2021). Il inhibe également la prolifération cellulaire à travers la régulation négative de la signalisation ERK1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2*) et la translocation nucléaire de AR (*Androgen Receptors*) et, inhibe par conséquent l'activation en aval des gènes cibles de AR dans le cas du cancer de la prostate (Rizzo, 2021).

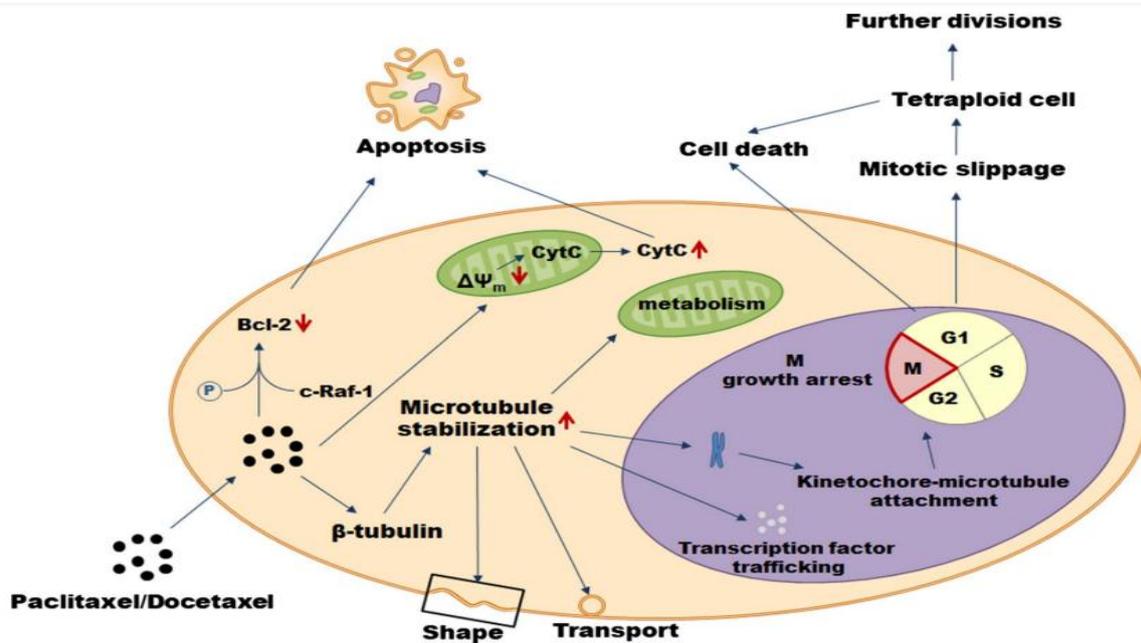


Fig.3 Mécanisme d'action principal du docétaxel (Mikuła-Pietrasik et al., 2018).

Le docétaxel se lie à la β -tubuline et perturbe la mitose, inhibe l'expression des Bcl-2 anti-apoptotique et induit le relargage du cytochrome c, conduisant à la mort cellulaire par apoptose.

1.3.4. Elimination

Le médicament et ses métabolites sont éliminés de l'organisme essentiellement par voie biliaire, rénale et intestinale avec excrétion sous forme de molécule mère ou de métabolites (Imran et al., 2020).

Éliminé dans une durée de 7 jours, l'élimination urinaire est de 6 % avec une clairance de 22 L/h/m² (Muth et al., 2021) et fécale d'environ 75 % de la quantité administrée. Les taux d'excrétion les plus élevés se produisant au cours des 48 premières heures par excrétion fécale (da Silva et al., 2018; Oyediran et al., 2022).

1.4. Polymorphisme

Plusieurs études pharmacogénétiques se sont concentrées sur la présence des variations génétiques aux différences interindividuelles chez les patients qui reçoivent une thérapie aux taxanes (Kus et al., 2016). La toxicité du docétaxel augmente chez les patients présentant une réduction ou une perte de la fonction de CYP3A4 et CYP3A (Powell et al., 2022). Certains polymorphismes des gènes CYP3A et ABCB1 sont connus pour affecter la cinétique du docétaxel. Par exemple, le CYP3A4*1B est associé à une augmentation de la clairance du docétaxel (Patil et al., 2021) et la P-gp (*Permeability-GlycoProtein*), impliquée dans l'absorption et la distribution du docétaxel et codée par la variante de l'allèle ABCB1, s'avère plus efficace dans le transport du docétaxel que l'allèle de type sauvage (Yin et al., 2019).

En 2019, Lee a montré la présence d'une association entre le polymorphisme de la GSTM1 (*Glutathion S-Transférase Mu 1*) et la réactivité au docétaxel chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HR+ (*Hormone Receptor +*) et/ou HER2+ (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) qui avaient été traitées avec une chimiothérapie d'induction (Lee, 2019).

1.5. Toxicité du docétaxel

Le développement des nouvelles thérapies anticancéreuses a entraîné une amélioration des résultats et une augmentation du taux de survie des patients. Cependant, ces améliorations sont malheureusement accompagnées de plusieurs effets secondaires (Mudd et Guddati, 2021). La thérapie au DTX provoque une multitude d'effets secondaires comme l'hépatotoxicité, la neurotoxicité, la neutropénie, la rétention d'eau, la toxicité musculo-

squelettique et les réactions d'hypersensibilité, ce qui nécessite un contrôle strict de sa posologie (Carvalho et al., 2022).

Par exemple, le DTX peut causer des dommages de la barrière intestinale, augmentant ainsi la perméabilité intestinale. Les principaux effets secondaires observés comprennent la diarrhée, les vomissements, la stomatite et la colite (Liu et al., 2021). L'entérocolite neutropénique semble aussi être le résultat d'une lésion de la muqueuse intestinale dans le cadre d'une neutropénie et survient peu de temps après l'exposition à une chimiothérapie à base de docétaxel, dans de nombreux cas après une dose unique (Singh et al., 2020).

Selon l'étude d'El Rassy et al., le profil de la toxicité du docétaxel est caractérisé par une prédominance des événements indésirables hématologiques (15,9 %), caractérisés surtout par l'anémie (11,6 %) et la neutropénie (8,5 %) (El Rassy et al., 2018). La neutropénie et la neutropénie fébrile sont les événements néfastes les plus courants et le développement de la neutropénie fébrile est souvent accompagné d'une complication infectieuse telle que la septicémie, altérant le pronostic vital (Matsui et al., 2020).

La neuropathie périphérique induite par le docétaxel apparaît généralement sous forme de symptômes sensoriels de paresthésie et de dysesthésie des doigts et des orteils et peut avoir un dysfonctionnement autonome ou des douleurs neuropathiques (Hertz, 2021).

Les pneumopathies induites par le docétaxel sont des complications potentiellement graves, les plus courantes sont les pneumopathies d'hypersensibilité (Manuprasad et al., 2019; Anoop et al., 2022).

Le mécanisme de la toxicité cardiaque induite par le docétaxel est strictement lié à son activité antitumorale. Cet effet est traduit par une ischémie myocardique, infarctus, troubles de la conduction et une bradycardie (Begić et al., 2023). Il a été suggéré que sa cardiotoxicité est due à la vasoconstriction coronarienne, l'augmentation de la rigidité artérielle et aussi au stress oxydant (Anber et al., 2019) et l'inhibition de la prolifération des cellules de l'endothélium cardiaque (Mamoshina et al., 2021).

De nombreuses réactions cutanées dues à l'administration du docétaxel ont été signalées dans la littérature, comme l'éruption maculo-papuleuse médicamenteuse, l'alopecie, l'hyperpigmentation, la destruction des ongles, le lupus cutané (Shrivastava et al., 2022) et la chondrite auriculaire (Kong et al., 2019).

Le docétaxel induit aussi l'apparition des œdèmes, qui se produisent en raison d'une perméabilité vasculaire accrue et d'une fuite de protéines à l'extérieur des vaisseaux sanguins et qui ont été signalés chez environ 30 % des patients ayant reçu un traitement par le docétaxel (Imakata et al., 2023). La rétention d'eau se manifeste sous la forme d'un gonflement des extrémités, d'une ascite et d'un épanchement pleural (Tsuji et al., 2021) et l'accumulation du liquide se produit après l'administration répétée du docétaxel (Dogan et al., 2017).

1.5.1. Rôle du stress oxydant dans la toxicité induite par le docétaxel

Le stress oxydant est le résultat d'un déséquilibre entre la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*) et les défenses antioxydantes de l'organisme (Liu et al., 2023).

Dans les conditions du stress oxydant, l'excès de ROS peut endommager les protéines, les lipides et l'ADN, entraînant éventuellement des lésions ou la mort des cellules (Lu et al., 2023). Les ROS peuvent interagir avec les lipides pour former le MDA (*Malondialdehyde*) qui peut directement modifier les protéines et former des carbonyles protéiques (Lu et al., 2023). Et pour réduire ou prévenir les dommages oxydatifs, le corps humain possède un mécanisme de défense antioxydante qui implique le piégeage des radicaux libres, la chélation des métaux et l'activation des activités enzymatiques qui permettent de neutraliser les espèces réactives. Parmi ces dernières figurent la GPx (*Glutathione Peroxidase*), la CAT (*Catalase*) et la SOD (*Superoxide Dismutase*) (Chaudhary et al., 2023).

Parmi les mécanismes de toxicité des médicaments chiothérapeutiques, il y a la forte production et accumulation de ROS et/ou la perturbation des systèmes de défense antioxydante endogène (Chaudhary et al., 2023; Jiang et al., 2023).

Le stress oxydant mitochondrial est suggéré comme étant l'une des principales causes de la neurotoxicité et la neuropathie périphérique induite par le docétaxel (Ertlav et al., 2021). Cette toxicité est déclenchée par une surgénération des ROS dans le tissu cérébral avec réduction significative des antioxydants endogènes GSH (*Glutathione*), GPx, SOD et CAT et augmentation des niveaux du MDA (Ertlav et al., 2021).

Le DTX diminue l'expression de l'ARNm de Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) et augmente les niveaux de p38MAPK (*p38 α Mitogen-Activated Protein Kinase*), NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa B*) et TNF α (*Tumor Necrosis Factor- α*) qui reflètent les réponses

inflammatoires et oxydatives au niveau du cerveau et des tissus du nerf sciatique (Yardim et al., 2020).

Chez les souris, l'administration du docétaxel entraîne une production excessive de ROS dans les cellules épithéliales laryngotrachéales conduisant à une dépolarisation de la membrane mitochondriale et un influx de Ca^{2+} (Kütük et Nazıroğlu, 2020).

Le DTX a un effet direct sur les cardiomyoblastes, en augmentant l'oxydation et le stress du réticulum endoplasmique (Lage et al., 2019).

1.5.2. Hépatotoxicité du docétaxel

Le foie est le principal organe du métabolisme de plusieurs médicaments et toxines et est particulièrement sensible aux dommages induits par ces molécules (Mudd et Guddati, 2021). Malgré les effets thérapeutiques importants du docétaxel, ses effets indésirables sont inévitables, surtout les lésions hépatiques pouvant avoir lieu chez de nombreux patients au cours de la chimiothérapie (Qu et al., 2017).

Les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI) sont parmi les réactions indésirables aux médicaments les plus courantes et les plus graves et pourraient être classées en trois catégories cliniques qui sont les lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes sur la base du rapport des ALT (*Alanine Transaminase*) et ALP (*Alkaline Phosphatase*) sériques (Li et al., 2022). Les lésions hépatocellulaires se manifestent par une élévation des transaminases sériques liée aux lésions hépatocytaires alors que les lésions cholestatiques se caractérisent par des taux accrus d'ALP, de γ -GT (*γ -Glutamyl Transpeptidase*) et de bilirubine conjuguée dans le sérum, suggérant une perturbation de la régulation du flux biliaire conduisant au dépôt de la bile dans le foie (Villanueva-Paz et al., 2021).

Le DTX provoque des lésions hépatiques graves soulignées par une augmentation des taux d'ALP, d'ALT et d'AST (*Aspartate Aminotransferase*) (Qu et al., 2017). Dans une étude rétrospective réalisée par Azad et ses collègues, les DILI associées à l'administration du docétaxel seul, a montré un taux de 25 % chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, de la vessie, des testicules et des reins (Azad et al., 2018).

Il est à noter que le taux de mortalité augmente significativement avec la gravité des lésions hépatiques qui est en relation directe avec la dose et la fréquence du DTX (Li et al., 2018).

Tang et ses collègues ont montré que l'hépatotoxicité induite par le docétaxel est liée à son effet apoptotique. Il entraîne une activation de la caspase-9, permettant l'activation en aval de la caspase-3, ce qui indique que la voie mitochondriale est considérablement responsable de l'hépatotoxicité du docétaxel (Tang et al., 2017). Et à cause de son poids moléculaire (807,9 kDa) inférieur à la limite des molécules perméables aux jonctions lacunaires (canaux membranaires plasmiques composés de connexine), le docétaxel peut passer par transport passif à travers ces jonctions provoquant ainsi des lésions mitochondriales (Tanget al., 2017).

Guo et ses collaborateurs ont montré que les hépatocytes LO-2 traitées avec le docétaxel présentent un stress oxydant qui se traduit par une augmentation d'une manière significative du niveau de 8-OHdG (*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*) et une réduction considérable des niveaux du GSH, un dysfonctionnement mitochondrial caractérisé par une réduction du potentiel membranaire mitochondrial et une diminution de l'apport d'ATP, une libération significative de la LDH (*Lactate Deshydrogenase*), une induction de l'apoptose par l'activation de la caspase-3 et de la caspase-9 et une inflammation médiée par l'inflammasome NLRP3 (*NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3*) observée par la libération considérable d'IL-1 β (*Interleukin-1 β*) et une diminution de la régulation de SIRT1 (*Silent mating type Information Regulator Two homolog 1*), un facteur de transcription anti-inflammatoire critique qui exerce des effets inhibiteurs sur la voie de l'inflammasome NLRP3 au niveau des hépatocytes (Guo et al., 2021).

2. Généralités sur *Urtica dioïca* L.

2.1. Présentation d'*Urtica dioïca* L.

Urtica dioïca L., également appelée ortie piquante, ortie commune ou tout simplement ortie, en anglais « nettle » et en arabe alhareeq (Figure 4), est une plante connue depuis les temps ancestraux pour son usage multiple comme aliment et médicament (Majedi et al., 2021; Altamimi et al., 2022; Jaiswal et Lee, 2022) largement utilisée pour ses tiges, ses feuilles et ses racines (Dhouibi et al., 2020). C'est une plante vivace herbacée appartenant à la famille des Urticaceae (Bhusal et al., 2022) qui s'adapte aux diverses conditions climatiques (Repajić et al., 2021) grâce à sa résistance naturelle aux maladies et aux ravageurs (Singh et Sengar, 2021).

Le nom de l'espèce « dioïca » vient du grec et signifie "deux maisons" en référence aux fleurs mâles et femelles qui se trouvent sur des plantes séparées (dioïques) (Ammarellou et al.,

2022). La signification du genre « *Urtica* » est d'origine latine et provient des mots « uro » et « urere » signifiant respectivement brûler et piquer (Jaiswal et Lee, 2022). Le L. c'est pour Linné, qui revient au naturaliste suédois Carl von Linné qui l'avait décrit pour la première fois en 1753 (Viotti et al., 2022).

Urtica dioïca L. est bien connue pour les problèmes qu'elle provoque lors d'un contact direct. Elle entraîne une irritation cutanée, des bosses rouges et des lignes en injectant un liquide douloureux de la même manière qu'une aiguille hypodermique (Miraj, 2016). En effet, le mot "nettle" en anglais provient d'un mot anglo-saxon qui signifie "aiguille" (Grauso et al., 2020).



Fig. 4 Plante d'*Urtica dioïca* L. (Badirzadeh et al., 2020; Rani, 2021).

2.2. Description botanique et systématique

Urtica dioïca L. est une plante herbacée vivace qui pousse sur les sols humides, les prairies et les champs abandonnés dans les endroits ombragés et pouvant atteindre 1800 mètres d'altitude (Grauso et al., 2020). C'est une plante nitrophile d'une hauteur de 1 à 2 m qui varie selon les conditions du sol (Taheri et al., 2022) et une durée de vie de 10 à 15 ans (Jeannin et al., 2020).

Elle se caractérise par de longs rhizomes stolonifères ramifiés juste sous la surface, d'où émergent de nombreuses tiges quadrangulaires robustes, striées et dressées (Boscaro et al., 2022). Le système racinaire est composé de racines fines qui lui permettent de se propager (Bhusal et al., 2022), de couleur gris-brun, irrégulièrement tordues, d'environ 5 mm d'épaisseur et creuses en coupe transversale (Singh et Sengar, 2021).

La tige est dressée, rigide, fibreuse et coriace, pour la plupart simple recouvrant de poils urticants de 1 mm de long (Rawat 2020), effilés en une fine pointe acérée, plus au moins nombreux, épais à la base, pointant vers le haut (Singh et Sengar, 2021).

Les feuilles sont opposées et le pétiole est plus court que le limbe; elles sont en forme de cœur avec un apex aigu. La marge est dentée, couvrants de longs poils urticants (Boscaro et al., 2022).

Les fleurs sont petites, de couleur brun rougeâtre à blanc verdâtre, principalement dioïque, se présentant sous forme de grappes au niveau de l'aisselle des feuilles supérieures (Subba et pradhan, 2022). Les fleurs staminées ont 4 à 5 pétales longs et 4 étamines exsertes et les fleurs pistillées ont 4 pétales courts, peu pubescents et ésotériques (Taheri et al, 2022).

Le fruit est rond et contient de petites graines brun foncées ou presque noires (Bhusal et al., 2022; Subba et pradhan 2022). La saison de floraison et de fructification dure du juin à octobre (Rawat et al., 2020) (Figure 5).

Selon Dhouibi et al., 2020, *Urtica dioïca* L. appartient au :

- Règne : Végétal
- Phylum : Phanerogam
- Sous phylum : Angiospermes-magnoliophyta,
- Classe : Magnoliopsida à feuilles larges,
- Ordre : Rosales
- Famille : Urticales et Urticaceae,
- Sous-famille : Urticaceae,
- Genre : *Urtica* L.
- Espèce : *Urtica dioïca*

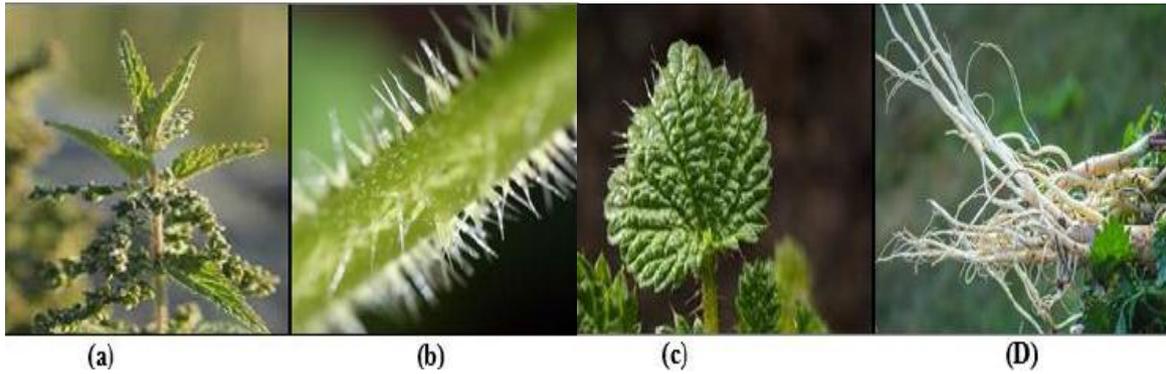


Fig. 5 Parties de la plante *Urtica dioica* L. (a) Fleurs (b) Trichomes (c) Feuilles (d) Racines (Subba et Pradhan, 2022).

2.3. Distribution géographique et composition chimique d'*Urtica dioica* L.

Le genre *Urtica* est sous-cosmopolite présent partout dans le monde à l'exception de l'Antarctique et des régions tropicales (Taheri et al., 2022). Il comprend 46 espèces, dont les deux plus courantes, *Urtica dioica* (ortie piquante) et *Urtica urens* (petite ortie), répondues en Europe, Afrique, Asie et Amérique du Nord (Subba et Pradhan, 2022).

Les premières études sur la composition chimique d'*U. dioica* ont été réalisées sur les extraits de racines, puis les constituants chimiques des autres parties de la plante ont été largement étudiés (Grauso et al., 2020).

Les études sur la composition de la plante ont révélé la présence des composés phénoliques tel que les acides phénoliques (comme l'acide acétohydroxamique, l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide p-hydroxybenzoïque et l'acide éllagique) (Koczkodaj et al., 2023; Uğur et Güzel, 2023), les flavonoïdes (comme l'apigénine, l'astragaline, la génistéine, l'isorhamnétine, le kaempférol, le rutoside, la quercétine et la catéchine), les coumarines (comme l'esculétine et la scopolétine) (Koczkodaj et al., 2023), les tanins et les lignanes, des stérols, des acides gras, des polysaccharides et des isolectines (Esposito et al., 2019), des terpénoïdes, des caroténoïdes, des glucides (Boscaro et al., 2022), des alcaloïdes, des terpènes, des protéines, des vitamines tel que la vitamine B1, la vitamine B3, la vitamine B2, la vitamine B6, la vitamine A et la vitamine K ainsi que des minéraux comme le sélénium, le phosphore, le zinc, le cuivre, le potassium, le fer, le magnésium, le manganèse et le calcium (Bhusal et al., 2022).

La tige et les feuilles sont couvertes avec de poils contenant de l'histamine (Rawat et al., 2020; Jaiswal et Lee, 2022), de l'acide formique (Rawat et al., 2020), de la 5-hydroxytryptamine et de l'acétylcholine (Jaiswal et Lee, 2022).

Les composés phytochimiques ont une répartition inégale mais riche; la racine contient des lectines, des polysaccharides, des phytostérols, des coumarines (scopolétine), des lignanes et de grandes quantités d'acides gras, les feuilles sont riches en flavonoïdes (principalement la quercétine, le kaempférol, la rutine et ses dérivés 3-rutinosides et 3-glycosides, la catéchine, l'épicatéchine et l'épigallocatechine-gallate) alors que les fleurs contiennent de grandes quantités de β -sitostérol et de glycosides de 7-flavonoïdes (Said Ait Haj et al., 2016; Uyar et al., 2016; Singla et al., 2021; Boscaro et al., 2022; Devkota et al., 2022 et Taheri et al., 2022).

Les racines sont riches en acides gras polyinsaturés et en acides gras monoinsaturés alors que les feuilles contiennent des acides gras saturés (Taraseviciene et al., 2023).

2.4. Utilisation d'*Urtica dioïca* L.

En médecine traditionnelle, les racines d'*Urtica dioïca* L. sont utilisées comme diurétiques, astringentes et emménagogues (Keles et al., 2020; Subba et pradhan, 2022). Elles sont également utilisées pour le traitement de la toux, du rhume, de l'asthme, ... (Semalty et al., 2017; Jaiswal et Lee, 2022).

Le jus des tiges est utilisé pour le traitement de la fièvre (Devkota et al., 2017) alors que le jus des feuilles peut être appliqué sur les brûlures et les plaies et permet leur cicatrisation (Devkota et al., 2017; Kasouni et al., 2021). Les feuilles sont aussi utilisées pour le traitement des rhumatismes et des troubles gastro-intestinaux (Juma et al., 2015; Subba et pradhan, 2022).

Les feuilles sont très nutritives et peuvent être conservées pour l'hiver et consommées après séchage (Grauso et al., 2020). Elles sont consommées à la fois crues et blanchies, légèrement frites ou cuites à la vapeur dans différents aliments comme le pesto, les soupes et les biscuits (Esposito et al., 2019).

L'extrait de feuilles peut être utilisé comme puissant agent conservateur des aliments permettant de réduire les infections d'origine alimentaire (Elez Garofulić et al., 2021). Elles sont aussi utilisées pour extraire la chlorophylle, un ingrédient colorant vert (E140) utilisé dans les aliments et les produits pharmaceutiques (Bhusal et al., 2022). Elle est également un composant courant du shampoing (Bourgeois et al., 2016).

2.5. Propriétés pharmacologiques et thérapeutiques d'*Urtica dioïca* L.

Urtica dioïca L. est connue depuis l'Antiquité comme une plante unique à divers usages médicinaux (Goswami et al., 2022). Cela a été prouvé par plusieurs études qui ont montré la présence de différents effets comme l'effet anti-anthelminthique (Moussouni et al., 2019), cicatrisant (Kasouni et al., 2021), anti-hypertensif (Vajic et al., 2018), hypoglycémiant (Altamimi et al., 2022), anti-inflammatoire (Liao et al., 2016), antiprolifératif (D'Abrosca et al., 2019), antibactérien (Al-Salhi, 2020), ...

Urtica dioïca L. exerce également des effets protecteurs de différents tissus contre les toxicités induites par divers toxiques. Ces effets sont principalement médiés par son action modulatrice des systèmes de défense antioxydante de l'organisme et son pouvoir de piégeage des radicaux libres. Par exemple, l'extrait hydro-alcoolique des parties aériennes d'*U. dioïca* induit une diminution des niveaux du MDA et une amélioration de l'activité de la SOD et de la CAT chez les rats males *Wistar* auxquels des troubles de la mémoire ont été induits par l'administration de la scopolamine (Ghasemi et al., 2018).

Dans un modèle d'occlusion de l'artère carotide bicomme chez le rat, le prétraitement avec l'extrait éthanolique d'*U. dioïca*, présent sous forme de teinture mère homéopathique, réduit les lésions dues à l'ischémie-réperfusion par inhibition de la production des ROS (Padmavati et Annapurna, 2022).

U. dioïca a également un effet cardio-protecteur. Chez les rats *Sprague-Dawley*, le prétraitement avec *U. dioïca* permet une protection contre les dommages cardiaque induits par l'administration de la doxorubicine en réduisant les taux du MDA et augmentant les activités enzymatiques de la SOD, CAT et GPx (Erboga et al., 2016).

L'huile fixe d'*Urtica dioïca* L. est capable de réduire significativement la fibrose chez les rats qui ont subi une ligature des voies biliaires (Oguz et al., 2015). L'administration de cette huile diminue les dommages hépatiques, diminue l' α -SMA (*Alpha Smooth Muscle Actin*), réduit l'intensité de l'immunoréactivité de la cytokératine dans les canaux biliaires et diminue l'apoptose dans les cellules hépatiques (Oguz et al., 2015).

Selon une étude d'Al-Assaf et al., les extraits flavonoïdes, glycosides et alcaloïdes d'*Urtica dioïca* L. diminuent les niveaux du MDA et augmentent la fonction des enzymes antioxydantes SOD, GPx, CAT et GST et les niveaux du GSH, suggérant qu'ils ont un effet protecteur contre le stress oxydant et les lésions tissulaires induites par l'éthylène glycol chez les lapins (Al-Assaf et al., 2020).

Il a été aussi démontré histologiquement et biochimiquement que l'extrait des graines d'*Urtica dioica* L. a des effets hépatoprotecteur par l'amélioration de la fonction hépatique du poulet (Uyar et al., 2016). Le traitement du poulet avec cet extrait et l'aflatoxine diminue les concentrations de l'AST, ALT, γ GT et LDH, améliore l'activité de la GR (*Glutathione Reductase*) et de la SOD et diminue la teneur en MDA, ce qui protège les lipides membranaires des dommages oxydatifs. Cet extrait atténue aussi la formation des ROS (Uyar et al., 2016).

Matériel
et
Méthodes

Notre travail consiste en une recherche sur l'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. contre la toxicité induite par le docétaxel.

Toutes les expériences à la fois *in vitro* et *in vivo* ont été menées au laboratoire de pharmacologie du Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire de l'Université de Jijel ainsi qu'au niveau de l'animalerie du même département.

1. Animaux et conditions d'élevage

Les rats *Wistar* albinos mâles utilisés dans les expériences animales âgés de 3 mois et d'un poids moyen de 250 g proviennent de l'Institut Pasteur d'Alger. Ils étaient placés dans des cages en plastique à température comprise entre 20 et 25 °C et à accès libre à la nourriture et à l'eau.

2. Matériel végétal

Notre étude a été réalisée sur des échantillons de feuilles d'*Urtica dioïca* L. recueillies début Janvier 2023 dans la région de Mchta dar ban kirat de la wilaya de Jijel. Après la cueillette, les feuilles ont été séchées pendant 15 jours dans un endroit sec, aéré et à l'abri de la lumière puis broyées en une fine poudre, qui sera tamisée puis stockée à l'abri de la lumière et de l'humidité dans des flacons en verre hermétiquement scellés.

3. Préparation de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

Selon le protocole décrit par Sultana et al., l'extrait hydro-éthanolique a été préparé en effectuant une macération dans un mélange éthanol/eau (80 % / 20 %) pendant trois jours sous agitation continue et à l'abri de la lumière (Sultana et al., 2009). Le macérât obtenu est filtré et le filtrat est séché à 40 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif (Buchi R-300). L'extrait hydro-éthanolique obtenu est récupéré et le rendement d'extraction est calculé en utilisant la formule ci-dessous:

$$\text{Rendement d'extraction en (\%)} = (E1 / E2) * 100.$$

E1 = Poids du résidu de l'extrait obtenu (g).

E2 = Poids de la poudre (g).

4. Dosages des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été déterminé par spectrophotométrie suivant la méthode colorimétrique en utilisant le Folin-Ciocalteu, un acide jaune qui réagit avec les résidus phénoliques pour former des complexes bleus. Ce dosage est basé sur la quantification de la

concentration totale des groupements hydroxyles présents dans l'extrait. Le dosage a été réalisé en utilisant le protocole décrit par Heilerova et al. (Heilerova et al., 2003). 0,2 ml de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioica* L. a été mélangé avec 1,5 ml du réactif de Folin Ciocalteu dilué au 1/10^{ème}. Après incubation pendant 5 min à l'obscurité, 1,5 ml de la solution de Na₂CO₃ (7,5 %) ont été ajoutés. Après incubation pendant 90 min à température ambiante, l'absorbance est lue à 750 nm.

Les polyphénols ont été quantifiés à partir d'une courbe d'étalonnage de l'acide gallique à différentes concentrations préparée dans les mêmes conditions (Annexe).

Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g E).

5. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé par la méthode décrite par Djeridane et al. (Djeridane et al., 2006). La technique repose sur la formation d'un complexe jaune; un complexe très stable, entre le chlorure d'aluminium (AlCl₃) et les atomes d'oxygène présents sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes.

Pour réaliser ce dosage, 1 ml de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioica* L. a été mélangé avec 1 ml d'AlCl₃ (2 %) puis l'absorbance a été immédiatement lue à 430 nm.

Pour déterminer la teneur en flavonoïdes, une courbe d'étalonnage de quercétine a été préparée dans les mêmes conditions, avec une série de dilutions (de 3,9 µg/ml à 125 µg/ml) (Annexe).

Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/ g E).

6. Dosage des tanins hydrolysables

La méthode de Mole et Waterman a été utilisée pour évaluer la teneur de l'extrait en tanins hydrolysables (Mole et Waterman, 1987).

Un volume de 1 ml d'extrait hydro-éthanolique a été mélangé avec 3,5 ml de FeCl₃ (0,01 % dans le HCl 0,01 M). Après incubation du mélange pendant 10 min, l'absorbance est lue à 660 nm.

La courbe d'étalonnage de l'acide tannique (Annexe) a été utilisée pour calculer la teneur en tanins hydrolysables, qui est exprimée en mg d'acide tannique équivalent par gramme d'extrait brut (mg EAT/g E).

7. Evaluation de l'activité antioxydante de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. *in vitro*

7.1. Capacité antioxydante totale

L'évaluation de la capacité antioxydante totale a été réalisée par la méthode de phosphomolybdate décrite par Battol et al. (Battol et al., 2019).

Pour se faire, 300 µl de l'extrait hydro-éthanolique à différentes concentrations (15,62; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml) ont été mélangés avec 3 ml d'une solution constituée de 0,6 M d'acide sulfurique, 28 mM de Na₃PO₄ et de 4 mM de molybdate d'ammonium. Ce mélange est mis à incubation au bain marie à 95 °C pendant 90 min puis l'absorbance est lue à 695 nm. L'acide ascorbique à diverses concentrations et aux mêmes conditions a été utilisé comme référence.

L'activité antioxydante totale de l'extrait est évaluée en comparant les absorbances avec ceux de l'acide ascorbique pour chaque concentration et en déterminant aussi la concentration équivalente en acide ascorbique (mg/g d'extrait).

7.2. Pouvoir réducteur du fer

La méthode décrite par Oyaiz (Oyaiz, 1986) a été utilisée pour évaluer du pouvoir réducteur de l'extrait hydro-éthanolique d'*U. dioïca*.

Un volume de 1000 µl de l'extrait à différentes concentrations (7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml) est mélangé avec 2600 µl de tampon phosphate (0,2 M; pH 6,6) et avec un volume égale de la solution de ferricyanure de potassium K₃Fe (CN)₆ (1 %). Le mélange est ensuite incubé à 50 °C pendant 20 min. Après refroidissement, 2600 µl d'acide trichloroacétique TCA ont été ajoutés. Le mélange est centrifugé à 800 g pendant 10 min puis 2600 µl du surnageant sont prélevés et ajoutés à un volume équivalent d'eau distillée et 520 µl de chlorure ferrique FeCl₃ (0,1 %).

Après 10 min, l'absorbance est lue à 700 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. L'acide ascorbique est utilisé comme molécule de référence.

Le pouvoir réducteur de l'extrait est évalué en comparant les absorbances avec ceux de l'acide ascorbique pour chaque concentration et en déterminant aussi la concentration équivalente en acide ascorbique (mg/g d'extrait).

7.3. Pouvoir de piégeage de radicale DPPH[·]

L'évaluation du pouvoir de piégeage du radical DPPH[·] est basée sur la réduction du radical DPPH[·] violet par les antioxydants *via* un mécanisme de transfert d'atomes d'hydrogène, en molécules DPPH, provoquant un changement de couleur en jaune pâle stable. Le radical violet DPPH[·] restant est mesuré spectrophotométriquement pour déterminer l'activité antioxydante (Sirivibulkovit et al., 2018).

L'évaluation du pouvoir du piégeage du radical DPPH[·] de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. a été réalisée en se basant sur la méthode décrite par Lopelutz et al. (Lopelutz et al., 2008).

Pour réaliser ce test, 1,95 ml de la solution de DPPH[·] (60 µM) ont été ajoutés à 50 µl d'extrait à différentes concentrations (0,78125; 1,5625; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200 et 500 µg/ml). Le mélange est ensuite incubé pendant 30 min à température ambiante et à l'obscurité et l'absorbance est lue à 515 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

L'acide ascorbique aux mêmes concentrations a été utilisé comme molécule de référence.

Le taux d'inhibition du DPPH[·] a été calculé selon la formule suivante :

$$I\% = ((Ac - AE) / Ac) * 100$$

Ac : Absorbance du contrôle.

AE : Absorbance de l'échantillon (Extrait/acide ascorbique).

7.4. Pouvoir de piégeage du radical ABTS^{·+}

Sa méthode d'évaluation est basée sur la décoloration de l'ABTS^{·+} (Erel, 2004) due à la capacité des antioxydants de donner un électron et piéger le cation radicalaire ABTS^{·+} (2,2'-azinobis 3-ethylbenzothi-zoline-6-sulfonic acid) (Herraiz et Galisteo, 2004).

La méthode de Re et al. a été utilisée pour déterminer le pouvoir de piégeage du radical cationique ABTS^{·+} de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. (Re et al., 1999).

Après avoir mélangé 900 µl de la solution éthanolique du radical cationique ABTS^{·+} avec 100 µl d'extrait à différentes concentrations (1,953; 3,9; 7,8125; 15,625; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 et 1000 µg/ml), le mélange est incubé pendant 30 minutes à l'obscurité et à température ambiante. L'absorbance est lue à 734 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

L'acide ascorbique aux mêmes concentrations est utilisé comme molécule de référence.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$I\% = ((Ac - AE) / Ac) * 100$$

Ac : Absorbance du contrôle.

AE : Absorbance de l'échantillon.

8. Etude expérimentale *in vivo*

Les rats *Wistar* albinos ont été répartis en 4 lots de 4 rats chacun puis traités comme suit :

Lot 1 : témoin; les rats de ce lots ont reçu 1 ml d'eau physiologique (*per os*) pendant 7 jours.

Lot 2 : contrôle (+); les rats ont reçu 1 ml d'eau physiologique (*per os*) pendant 7 jours.

Lot 3 et 4 : les rats de ces lots ont reçu chacun 1 ml d'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. pendant 7 jours.

Après 7 jours, les rats des lots 2 et 3 ont reçu la 1^{ère} cure du docétaxel (injection *i.p.* de 500 µl d'une dose unique de de docétaxel (2 mg/kg)).

Les lots 1 et 4 ont reçu une injection *i.p.* du véhicule (500 µl d'eau physiologique).

Après 14 jours, le même protocole des différents traitements est répété.

24h après le dernier traitement avec le docétaxel, les rats sont sacrifiés et le sang et le foie sont récupérés pour des études ultérieures.

8.1. Etude histologique

Après récupération des foies, une partie de chaque foie a été conservée au formol 10 % pour l'étude histologique.

Les tissus fixés subissent d'abord une déshydratation suivie d'une inclusion à la paraffine, d'une coupure des tissus au microtome à une épaisseur de 5 µm, d'un déparaffinage, d'une réhydratation et d'une coloration avec l'hématoxyline et l'éosine. Après montage, les lames ont été examinées à l'aide d'un microscope optique au grossissement 40 pour identifier les modifications histologiques et les anomalies pouvant être présentes.

8.2. Dosages hématologiques

Le sang a été prélevé le jour du sacrifice depuis le sinus rétro-orbital des yeux rats. Une partie a été conservée dans des tubes héparinés et sert à l'évaluation des taux d'ALT et AST en utilisant des kits spécifiques du dosage et l'autre partie dans des tubes contenant de l'EDTA pour l'évaluation de la NFS basée sur la variation d'impédance.

8.3. Etude du stress oxydant *in vivo*

La partie restante de chaque foie a été directement conservée au congélateur à -20 °C pour l'étude des paramètres de stress oxydant.

8.3.1. Extraction de la fraction cytosolique

L'extraction de la fraction cytosolique a été réalisée en suivant la méthode décrite dans l'étude de Kebsa et al. (Kebsa et al., 2014).

Pour y parvenir, un volume de tissu hépatique fragmenté a été homogénéisé avec trois volumes du tampon phosphate (0,15 M; pH 7,4) contenant du KCl (1,17 %).

Après broyage au Potter, l'homogénat est centrifugé à 4 °C à 3000 rpm/15 min puis à 9600 rpm/30 min. Le surnageant récupéré et conservé à -20 °C pour l'étude des paramètres du stress oxydant.

8.3.2. Activité de la catalase cytosolique

La catalase est l'enzyme responsable de l'élimination du H₂O₂ produit lors du stress oxydant (Djouza Salmi et al., 2021). Pour évaluer cette activité, un volume de 25 µl de la fraction cytosolique a été ajouté à 1 ml de tampon phosphate (0,1 M; pH 7,2). 950 µl d'H₂O₂ (0,019 M) sont ensuite ajoutés et l'absorbance est directement lue à 240 nm chaque 30 seconde pendant 2 min (Claiborne, 1985). L'activité enzymatique de la catalase est exprimée en UI/g de protéines et calculée selon la relation :

$$\text{Activité CAT (UI/g protéines)} = ((2,30333/T) * \log (A1/A2)) / \text{g protéines.}$$

T = Intervalle de temps en min.

A1 = Absorbance à T1.

A2 = Absorbance à T2.

8.3.3. Activité de la SOD cytosolique

L'activité enzymatique de la SOD cytosolique a été évaluée par la méthode de Marklund et Marklund basée sur la capacité de la SOD à inhiber l'auto-oxydation du pyrogallol (Marklund et Marklund, 1974).

850 µl de tampon Tris-Hcl (50 mM, pH 8,2) sont mélangés avec 15 µl de la fraction cytosolique et 100 µl d'EDTA (10 mM). 50 µl de pyrogallol sont ensuite ajoutés à ce mélange et l'absorbance est directement lue à 420 nm chaque min pendant 5 min.

Le contrôle est préparé dans les mêmes conditions par le remplacement de la fraction cytosolique par le tampon d'homogénéisation.

L'activité de la SOD est mesurée comme suit :

$$\text{Activité SOD (UI/ml)} = \frac{(V_p - V_s)}{(V_p * 0,5)} * \frac{V_t}{v_s} * n$$

Où :

V_p : Vitesse d'auto-oxydation du pyrogallol (contrôle).

V_s : Vitesse d'auto-oxydation de l'échantillon.

V_t : Volume total de la réaction (ml).

v_s : Volume de l'enzyme utilisé dans l'essai (ml).

n : Facteur de dilution de la SOD dans l'échantillon.

0,5 : Facteur de 50 % d'inhibition.

$$\text{UI/mg protéines} = \frac{\text{UI/ml de l'enzyme}}{\text{mg/ml de protéines}}$$

8.3.4. Activité de la GST cytosolique

L'activité de la GST cytosolique a été déterminée par la méthode décrite par Habig et al. en utilisant le CDNB (*1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene*) comme substrat électrophile qui se lie au GSH en présence de la GST conduisant à la formation d'un complexe coloré détecté spectrophotométriquement à 340 nm (Habig et al., 1974).

Dans un tube, 100 µl de CDNB (20 mM) et 1700 µl de tampon phosphate (0,1 M; pH 6,5) sont mélangés et incubés pendant 10 min à 37 °C. Après l'ajout de 100 µl de GSH et 100 µl de la fraction cytosolique, la réaction commence et la variation de l'absorbance est lue à 340 nm chaque min pendant 5 min.

Pour le contrôle, la fraction cytosolique est remplacée par le tampon d'homogénéisation.

Le calcul de l'activité enzymatique de la GST est réalisé selon la relation :

$$\text{Enzyme (UI/ml)} = \frac{(\Delta A_{340} / \text{min Test} - \Delta A_{340} / \text{min contrôle}) / (V_t) (F_d)}{(9,6) (V_e)}$$

V_t: Volume total (ml) de l'essai.

F_d : Facteur de dilution

9,6: Coefficient d'extinction millimolaire du glutathion-1-chloro-2,4-dinitrobenzène conjugué à 340 nm.

Ve : Volume (ml) de l'enzyme utilisée.

$$\text{UI/mg protéines} = \frac{\text{UI/ml de l'enzyme}}{\text{mg/ml de protéines}}$$

8.3.5. Dosage du glutathion cytosolique

Les niveaux de GSH ont été mesurés à l'aide de la méthode d'Ellman en utilisant le DTNB (5-5' *Dithionitrobenzoic acid*) qui sera coupé en présence du GSH et produit l'acide 2-nitro5-thiobenzoïque (TNB), produit de couleur jaune absorbant à 412 nm (Ellman 1959).

Pour réaliser ce dosage, 50 µl de la fraction cytosolique sont ajoutés à 5 ml de tampon phosphate (0,1 M; pH 8). Ensuite 3 ml de ce mélange sont prélevés et mélangés avec 20 µl de DTNB (0,01 M). Le mélange est incubé à température ambiante pendant 15 min et l'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

Les taux du GSH sont déterminés à partir d'une courbe d'étalonnage de GSH préparée dans les mêmes conditions.

8.3.6. Dosage de malondialdéhyde

Le malondialdéhyde MDA est un marqueur de l'oxydation des lipides. Il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras polyinsaturés. Le dosage du MDA a été réalisé selon la méthode d'Okhawa et al. en se basant sur la formation en milieu acide et à 100 °C, d'un complexe rose entre le MDA et le TBA (*Thiobarbituric Acid*), extrait par le n-butanol et qui absorbe à 530 nm (Okhawa et al., 1979). Pour ce test, 0,5 ml de la fraction cytosolique sont ajoutés à 0,5 ml de TCA (20 %) et 1 ml de TBA (0,67 %) et le mélange est chauffé au bain Marie à 100 °C pendant 15 minutes. Après refroidissement, 4 ml de n-butanol sont ajoutés et le mélange est centrifugé à 3000 rpm/ 15 min. L'absorbance du surnageant est lue à 530 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

La concentration du MDA est calculée selon la relation de Beer-Lambert : $A = \epsilon * I * C$

$$C \text{ (nmol/mg protéines)} = \frac{A * 10^6}{\epsilon * I * X}$$

C = Concentration du MDA de l'échantillon.

A = Absorbance de l'échantillon.

ϵ = Coefficient d'extinction molaire du MDA = $1,56 \cdot 10^5$ Mol/cm.

I = Longueur du trajet lumineux (= 1 cm).

X = Concentration de l'échantillon en protéines (mg/ml).

8.3.7. Dosage des protéines

Le dosage des protéines a été réalisé selon la méthode de Bradford basée sur la complexation des acides aminés aromatiques présents dans les protéines à doser, avec le bleu brillant de Coomassie (Bradford, 1976).

Pour cela, un volume de 50 μ l de la fraction cytosolique diluée au $1/5^{\text{e}}$ est mélangé avec 2,5 ml du réactif de Bradford. Le mélange est agité puis mis en incubation à température ambiante pendant 5 min et l'absorbance est ensuite lue à 595 nm.

Le taux des protéines est déterminé à partir d'une courbe d'étalonnage de BSA préparée dans les mêmes conditions.

9. Etude statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD. Les calculs et l'analyse statistique ont été réalisés en utilisant le logiciel Excel en se basant sur le test-*t* de Student pour les comparaisons à deux et le test ANOVA suivi du test post hoc de Tukey pour les comparaisons multiples, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Résultats

Notre étude consiste à évaluer l'effet hépato-protecteur de l'extrait hydroéthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. (EHEUD) contre l'hépatotoxicité induite par le docétaxel. Pour cela, des tests *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés précédés par une macération et une extraction.

1. Rendement d'extraction de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

Notre extrait a été obtenu après une macération de la poudre des feuilles d'*U. dioïca* dans un mélange éthanol/eau. Le rendement d'extraction a été calculé et a permis d'obtenir les résultats présentés dans le tableau suivant :

Tableau 1. Rendement d'extraction de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L.

	Poids de la Poudre (g)	Poids de l'EHEUD (g)	Rendement d'extraction %
Extrait hydro-éthanolique d' <i>Urtica dioïca</i> L.	140 g	16,06 g	11,47 %

Nous observons qu'à partir de 140 g de poudre, nous avons pu obtenir un rendement de 11,47 % (16,06 g), qui va être utilisé pour les tests *in vitro* et *in vivo* ultérieurs.

2. Teneur en composés phénoliques de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

Pour l'évaluation de la teneur en composés phénoliques de notre extrait, nous avons réalisé un dosage des polyphénols totaux, des flavonoïdes et des tanins hydrolysables. Les résultats obtenus sont ceux figurants sur le tableau 2.

Tableau 2. Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

	Polyphénols totaux (mg Eq AG/g)	Flavonoïdes (mg EQ/g extrait)	Tanins hydrolysables (mg EAT/g extrait)
EHEUD	324,42 ± 13,02	39,116 ± 1,12	1,08 ± 0,033

Le contenu en polyphénols totaux a été estimé par la méthode de Folin-Ciocalteu, en mesurant les absorbances par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 760 nm.

La teneur en polyphénols totaux est déterminée à partir de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique établie avec des concentrations croissantes d'acide gallique et exprimé en μg équivalent d'acide gallique/mg d'extrait (Annexe 1).

Nos résultats indiquent la richesse de notre extrait en polyphénols (taux égale à $324,42 \pm 13,02$ mg Eq AG/g extrait).

Le dosage des flavonoïdes a été effectué selon la méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3) utilisant une gamme d'étalonnage de la quercétine à différentes concentrations.

A partir de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de la quercétine (Annexe 2), les résultats indiquent la présence d'une quantité importante de flavonoïdes dans l'EHEUD égale à 39,116 (mg EQ/ g extrait) et qui représente 12,06 % des polyphénols totaux.

La teneur en tanins hydrolysables a été quantifiée par la méthode de Mole et Waterman (Mole et Waterman, 1987) et déduite à partir de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide tannique à différentes concentrations (Annexe 3).

La teneur de l'EHEUD en tanins hydrolysables était faible, égale à $1,08 \pm 0,033$ mg EAT/g d'extrait et qui représente un pourcentage de 0,33 % des polyphénols totaux.

3. Capacité antioxydante totale de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

La capacité antioxydante totale de l'EHEUD a été mesurée spectrophotométriquement par la méthode de phosphomolybdate, basée sur la réduction de Mo(VI) en Mo(V) par l'extrait/acide ascorbique et la formation d'un complexe phosphate/Mo(V) de couleur verte à pH acide.

Dans notre étude, la capacité antioxydante totale de l'extrait hydro-éthanolique d'*U. dioïca* a été évaluée de 2 manière différentes; en comparant les absorbances obtenues avec l'extrait avec celles de l'acide ascorbique à différentes concentrations (concentrations croissantes) (A) et aussi en calculant la concentration équivalente de notre extrait en mgEqAA/g à partir de la courbe de régression (Annexe 4) de l'acide ascorbique établie aux mêmes concentrations que l'extrait (B). Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 6.

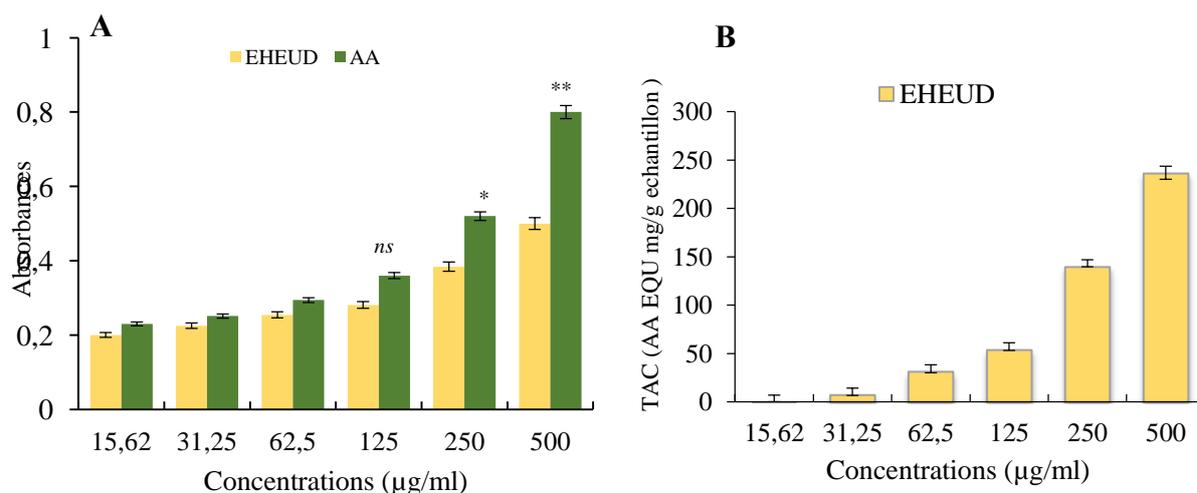


Fig. 6 (A) Variations des absorbances de l'EHEUD et de l'acide ascorbique en fonction des concentrations (15,62; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml).

(B) Capacité antioxydante totale de l'EHEUD à différentes concentrations (15,62; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml).

Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N=3). Test-*t* de Student. *ns* $p > 0,05$; * $p < 0,05$
** $p < 0,01$ (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHEUD).

Les résultats présentés dans la figure précédente indiquent que les absorbances de l'EHEUD et de l'acide ascorbique augmentent proportionnellement avec la concentration (concentration dépendantes).

L'absorbance de l'EHEUD la plus élevée est celle qui correspond à la concentration de 500 µg/ml et qui est égale à 0,498 inférieure ($p < 0,05$) à celle de l'acide ascorbique à la même concentration, égale à 0,803. Cependant aux concentrations inférieures à 125 µg/ml, les absorbances de l'EHEUD sont égales à celles de l'acide ascorbique ($p > 0,05$), ce qui signifie une équivalence des activités antioxydantes totales.

La capacité antioxydante totale est aussi concentration dépendante, allant de 0,201 pour la concentration la plus petite de 15,62 µg/ml et atteignant une valeur de 236,5 mgEqAA/g d'extrait à la concentration de 500 µg/ml.

4. Pouvoir réducteur de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

Les résultats du pouvoir réducteur de l'EHEUD sont présentés dans la figure suivante, qui montre les variations des absorbances en fonction des concentrations (A) et le pouvoir réducteur de l'EHEUD à différentes concentrations (B).

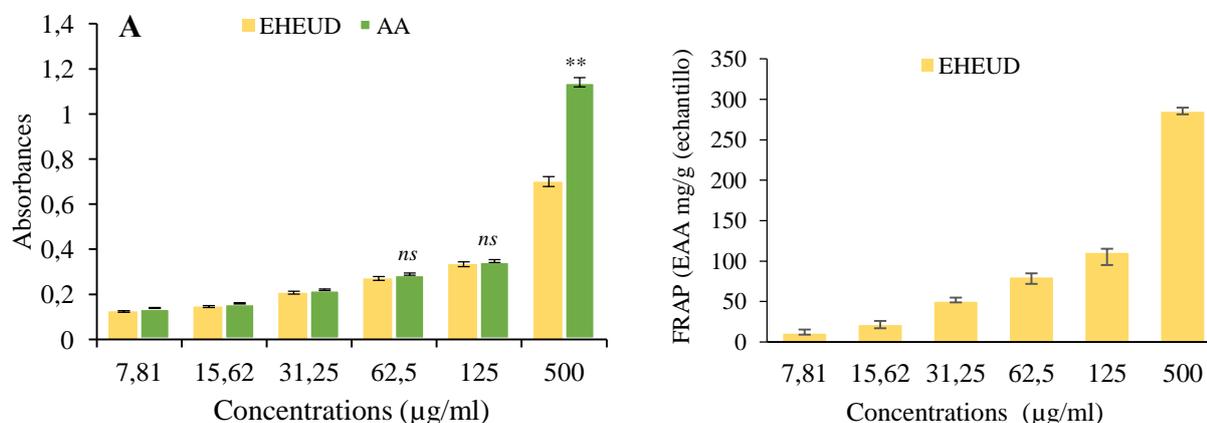


Fig. 7 (A) Variations des absorbances de l'EHEUD et de l'acide ascorbique en fonction des concentrations (7,81; 15,62 ; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml).

(B) Pouvoir réducteur de l'EHEUD et de l'acide ascorbique à différentes concentrations (7,81; 31,25; 62,5; 125; 250 et 500 µg/ml).

Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 3). Test-*t* de Student. *ns* $p > 0,05$;

** $p < 0,01$ (comparaison entre l'acide ascorbique et l'EHEUD).

Comme pour la capacité antioxydante totale, le pouvoir réducteur de l'EHEUD a été évalué de 2 manières; en comparant les absorbances avec celles de l'acide ascorbique d'un côté et en calculant les concentrations équivalentes en acide ascorbique exprimées en mg/g de l'extrait, à partir de la courbe de régression (Annexe 5) de l'acide ascorbique d'un autre côté.

Le pouvoir réducteur de l'EHEUD dépend des absorbances qui ont augmenté proportionnellement en fonction des concentrations, ce qui indique que l'EHEUD a réduit le fer d'une manière concentration dépendante avec les absorbances allant de $0,2 \pm 0,022$ à $0,7005 \pm 0,0345$ pour les concentrations de 15,62 à 500 µg/ml respectivement.

L'absorbance de l'acide ascorbique est significativement supérieure ($p < 0,01$) à celle de l'EHEUD dans la concentration la plus élevée, 500 µg/ml, mais aucune différence significative ($p > 0,05$) n'a été enregistrée aux les concentrations de 62,5 et 125 µg/ml.

Le calcul du pouvoir réducteur représenté par la concentration équivalente appuie ces résultats. Il est égal à $284,61 \pm 15,715$ mg EqAA/g à la concentration de 500 $\mu\text{g/ml}$, tandis qu'il est de $10,33 \pm 0,475$ mg EqAA/g à la concentration la plus faible.

5. Pouvoir de piégeage du radical DPPH \cdot de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

La capacité de don d'atomes d'hydrogène de l'EHEUD a été déterminée par la décoloration d'une solution méthanolique de DPPH \cdot . Le DPPH en solution produit une couleur violette qui s'estompe en nuances de couleur jaune en présence d'antioxydants dans le milieu réactionnel. Les résultats du pouvoir réducteur du radical DPPH \cdot de notre extrait et de l'acide ascorbique sont présentés dans la figure 8.

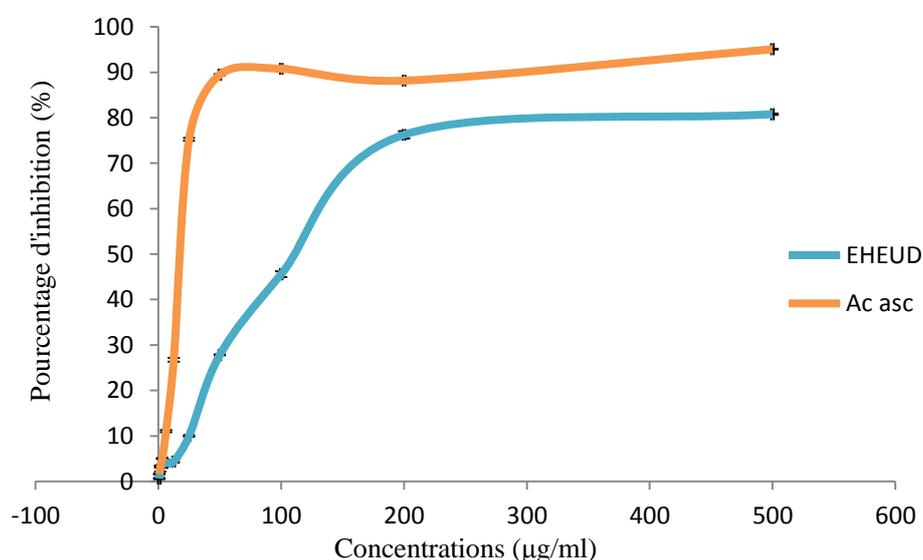


Fig. 8 Activité antiradicalaire *vis-à-vis* du radical DPPH \cdot de l'EHEUD et de l'acide ascorbique (aux concentrations de 0,78125; 1,5625; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200 et 500 $\mu\text{g/ml}$).

Les résultats représentent les variations des pourcentages d'inhibition du DPPH \cdot (Moyenne \pm SD) en fonction des concentrations (N=3).

L'étude des variations du pourcentage d'inhibition du radical DPPH \cdot en fonction des concentrations de l'EHEUD nous a permis de calculer l'IC₅₀. Elle est égale à $112,96 \pm 1,435$ $\mu\text{g/ml}$, inférieure ($p < 0,001$) à celle de l'acide ascorbique utilisé comme molécule de référence et qui était égale à $27,53 \pm 0,15$ $\mu\text{g/ml}$.

Ce pourcentage d'inhibition est l'indicateur de la présence d'un effet scavenger ou piègeur des radicaux libres. Ce pouvoir est concentration dépendant allant de $1,61 \pm 0,15$ % à la

concentration de 0,78125 $\mu\text{g/ml}$ à $95,08 \pm 0,3 \%$ à 500 $\mu\text{g/ml}$ pour l'acide ascorbique contre $0,615 \pm 0,03 \%$ à $80,78 \pm 0,77 \%$ pour l'EHEUD.

6. Activité de piégeage du radical $\text{ABTS}^{\cdot+}$ de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

Les résultats de l'effet antiradicalaire de l'EHEUD et de l'acide ascorbique à différentes concentrations *vis-à-vis* du radical $\text{ABTS}^{\cdot+}$ sont présentés dans la figure 9.

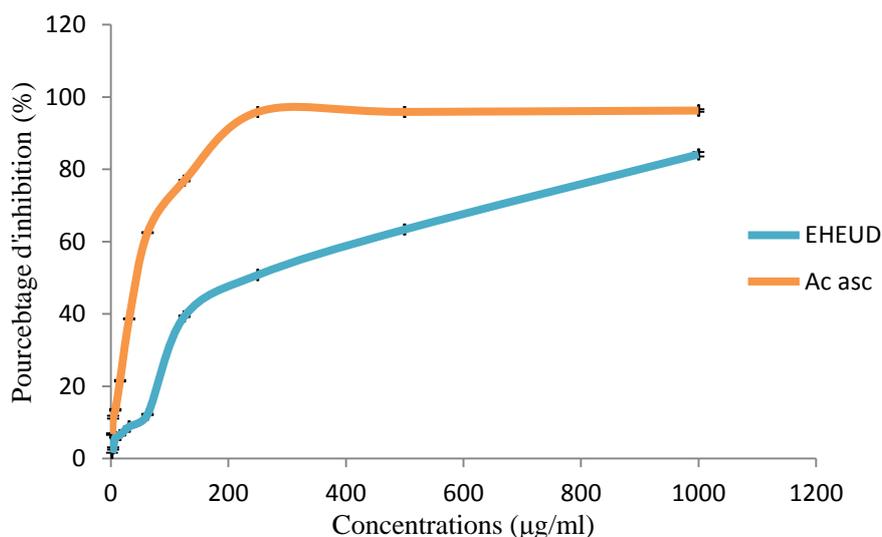


Fig. 9 Activité antiradicalaire *vis-à-vis* du radical $\text{ABTS}^{\cdot+}$ de l'EHEUD et de l'acide ascorbique (concentrations de 1,953; 3,9; 7,8125; 15,625; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 et 1000 $\mu\text{g/ml}$). Les résultats représentent les variations des pourcentages d'inhibition de l' $\text{ABTS}^{\cdot+}$ (Moyenne \pm SD) en fonction des concentrations (N=3).

Selon les résultats, l'effet de piégeage du radical $\text{ABTS}^{\cdot+}$ de l'EHEUD et de l'acide ascorbique est concentration dépendant. Le taux d'inhibition varie entre 1,58 % à la concentration de 1,953 $\mu\text{g/ml}$ et 84,15 % à la concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$, inférieur ($p < 0,05$) à celui de l'acide ascorbique qui est égale à 6,80 % et 96,27 % Respectivement.

Le pouvoir de piégeage du radical $\text{ABTS}^{\cdot+}$ de l'EHEUD est inférieur ($p < 0,001$) à celui de l'acide ascorbique avec une IC_{50} de $161,92 \pm 0,23 \mu\text{g/ml}$ pour le premier et $47,088 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ Pour le deuxième.

7. Evaluation de la toxicité du docétaxel et de l'effet hépato-protecteur de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L.

La toxicité hépatique est un problème courant dans la chimiothérapie des cancers. Les taxanes (docétaxel) sont largement excrétés par le foie (Floyd et al., 2005) et par conséquent, des

réactions d'hépatotoxicité peuvent se produire (Remesh, 2012). D'autres toxicités ont été également enregistrées comme les toxicités hématologiques y compris l'anémie et la neutropénie (Razzaghdoust, 2019).

Cette partie de notre travail a été consacrée à l'étude de l'effet hépato-protecteur de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. contre la toxicité hépatique du docétaxel à travers l'évaluation de quelques paramètres biochimiques et tissulaires.

7.1. Taux des granulocytes

Le nombre moyen des granulocytes a été calculé pour chaque lot et les résultats obtenus sont présentés dans l'histogramme de la figure 10.

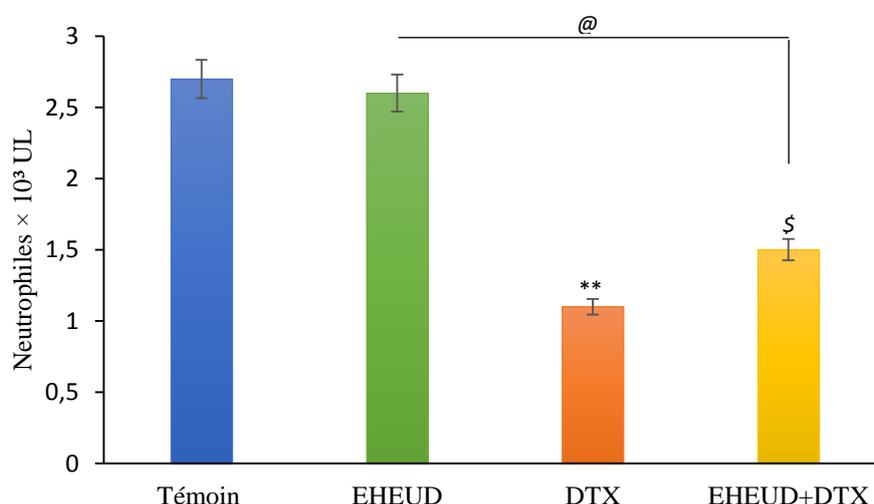


Fig. 10 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et l'EHEUD + DTX sur la variation des taux des granulocytes. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test post hoc de Tukey. **p< 0,01 (comparaison entre le lot témoin et le lot docétaxel); \$ p< 0,05 (comparaison en le lot DTX et le lot EHEUD+DTX); @ p< 0,05 (comparaison entre le lot EHEUD et le lot EHEUD+DTX).

Les résultats présentés dans la figure ci-dessus montrent la variation des taux des neutrophiles dans le sang entre les différents groupes de rats.

Le groupe témoin et le groupe traité par l'EHEUD enregistrent les taux les plus élevés des granulocytes neutrophiles égaux à $2,7 \pm 0,05$ et $2,6 \pm 0,1 \times 10^3$ UL respectivement ($p > 0,05$).

Suite au traitement au docétaxel, une diminution très significative des granulocytes neutrophiles a été enregistrée avec une valeur de $1,1 \pm 0,5 \times 10^3$ UL par rapport aux groupes témoin et au groupe traité par l'EHEUD.

Cependant, la cure préventive à l'EHEUD a permis de protéger en partie les rats contre la neutropénie induite par le docétaxel avec un taux de $1,5 \pm 0,6 \times 10^3$ UL ($p < 0,05$).

7.2. Taux des transaminases sériques

Afin d'évaluer l'effet des différents traitements sur la fonction hépatique, une analyse des taux des transaminases ALT et AST a été effectuée sur des échantillons de sang prélevés 24 h après la deuxième administration du docétaxel (2 mg/kg). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur les taux des transaminases sériques (ALT et AST) chez les rats *Wistar*.

Lots	Témoin	EHEUD	EHEUD + DTX	DTX
ALT (UI/L)	43 ± 5,50	51 ± 1,5 <i>ns</i>	67,5 ± 1,5 *	80,5 ± 2,5 ** @
AST (UI/L)	141 ± 5,5	123 ± 3,5 *	144 ± 7 <i>ns</i>	207 ± 4 *** @@@

ns $p > 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre le lot témoin et les autres lots); @ $p < 0,05$; @@@ $p < 0,001$ (comparaison entre le lot DTX et le lot EHEUD+DTX).

D'après les résultats indiqués du tableau 3, une altération de la fonction hépatique a été produite caractérisée par une augmentation des taux sériques d'ALT et AST après administration du docétaxel. Ces taux sont de l'ordre de 207 ± 4 UI/L et $80,5 \pm 2,5$ UI/L pour l'AST et l'ALT respectivement.

Alors que le traitement à l'EHEUD seul n'a aucun effet significatif sur les taux des transaminases, il induit une diminution significative de ces taux lorsqu'il précède l'administration du docétaxel où il permet de préserver la fonction hépatique contre les dégâts pouvant être induits par le docétaxel.

7.3. Etude histologique

La figure suivante représente les photos de l'observation microscopique du tissu hépatique des rats du lot témoin, lot DTX (2 mg/kg), lot EHEUD (200 mg /kg) et lot EHEUD+DTX.

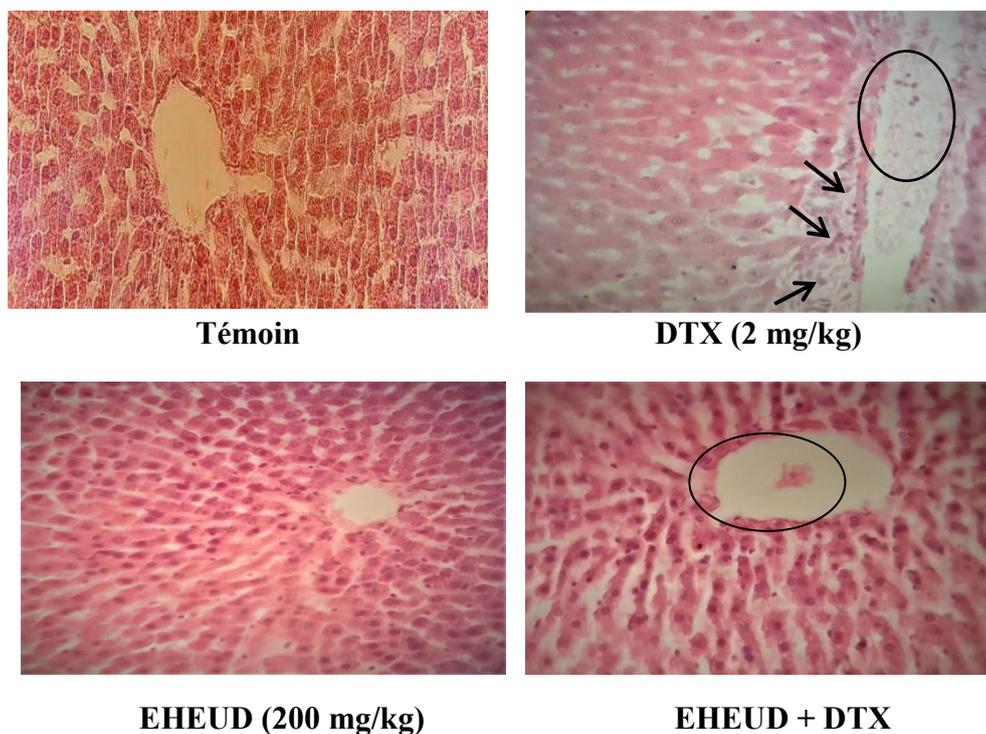


Fig. 11 Observation microscopique des modifications histologiques du tissu hépatique des rats du lot témoin, lot DTX (2 mg/kg), lot EHEUD (200 mg/Kg) et lot EHEUD+DTX. Coloration H/E (x 40).

Le groupe témoin et le groupe traité avec l'EHEUD seul (200 mg /Kg) présentent une structure normale de tissu hépatique caractérisée par des cellules parenchymateuses (ou hépatocytes) disposées en lames, qui convergent vers le centre du lobule de la veine centrolobulaire avec absence de signes d'inflammation et de cellules inflammatoires.

Contrairement, le groupe traité avec le DTX (2 mg/kg) a montré une altération de la structure histologique du tissu hépatique caractérisée par une augmentation du nombre des macrophages (flèches noirs) et une dilatation de la veine centrolobulaire qui sont les signes de l'installation d'une inflammation.

Le prétraitement par l'EHEUD a permis de limiter l'apparition de ces lésions fortes. Une faible dilatation des veines centrolobulaires a été enregistrée dans quelques parties du tissu hépatique.

7.4. Evaluation du stress oxydant hépatique

Urtica dioïca L. contient une large gamme de constituants chimiques qui confèrent une forte capacité antioxydante à la plante (Ahmadipour et Khajali, 2019), qui se sont avérés efficaces pour réduire les niveaux des oxydants dans les conditions *in vivo* (Du et al., 2023). L'activité antioxydante de l'EHEUD comme hépato-protecteur contre la toxicité induite par le docétaxel

a été évaluée en évaluant les variations des activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GST, le taux de GSH et les changements de la peroxydation lipidique en mesurant le taux du MDA hépatique.

7.4.1. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase SOD est une enzyme clé pour l'étude des propriétés antioxydantes et hépato-protectrices de l'EHEUD. Les changements potentiels de l'activité de la SOD ont été évalués chez les quatre lots des rats : le lot témoin non traité, le lot traité avec l'EHEUD (200 mg/kg), le lot traité par le docétaxel (2 mg /kg) et le lot traité par l'EHEUD (200 mg/kg) + docétaxel (2 mg /kg). Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 12.

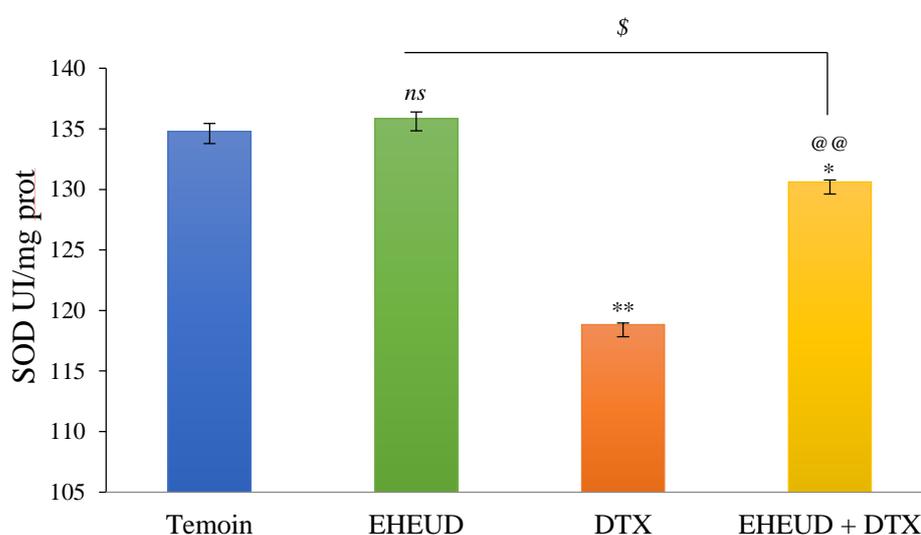


Fig. 12 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la SOD. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey, *ns* $p > 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (comparaison entre le lot témoin et les autres groupes); @@ $p < 0,01$ (comparaison en le lot DTX et le lot EHEUD+DTX) ; \$ $p < 0,05$ (comparaison entre le lot EHEUD et lot EHEUD+DTX).

Les résultats montrent que l'EHEUD n'affecte pas l'activité de la SOD qui était égale à $135,84 \pm 0,56$ UI/mg de protéines égale ($p > 0,05$) à celle du groupe témoin non traité ($134,79 \pm 0,66$ UI/mg de protéines).

Le traitement avec une dose de 2 mg/kg de docétaxel induit une réduction hautement significative ($p < 0,01$) de l'activité enzymatique de la SOD alors que le prétraitement avec l'EHEUD permet de moduler positivement et de préserver l'activité enzymatique de la SOD

(130,61 ± 0,18 UI/mg de protéines) par comparaison à celle du lot traité avec le docétaxel seul (118,825 ± 0,14 UI/mg de protéines).

7.4.2. Activité enzymatique de la catalase

L'activité enzymatique de la catalase a été également évaluée dans les 4 lots. Les résultats de son évaluation sont illustrés sous forme d'histogramme et présentés dans la figure 13.

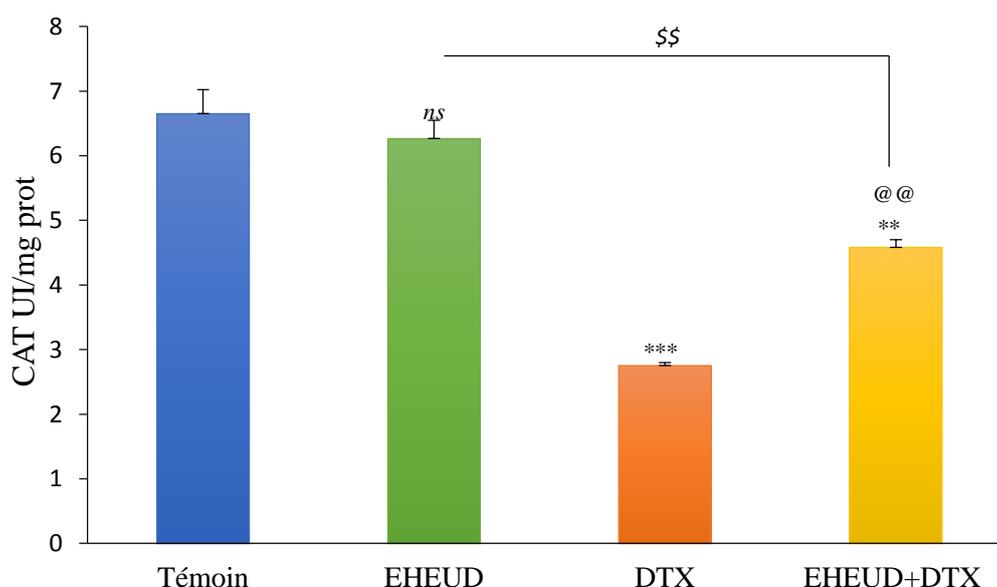


Fig. 13 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et EHEUD + DTX sur l'activité de la CAT. Les résultats représentent les moyennes ± SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey. *ns* $p > 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; (comparaison entre le lot témoin et les autres lots) ; @@ $p < 0,01$ (comparaison en le lot DTX et le lot EHEUD+DTX) ; \$ $p < 0,05$ (comparaison entre le lot EHEUD et le lot EHEUD+DTX).

Les résultats montrent que l'EHEUD permet de préserver l'activité de la CAT qui est égale à $6,2665 \pm 0,2845$ UI/mg de protéines, qui ne présente aucune différence avec celle du groupe témoin, égale à $6,6525 \pm 0,3695$ UI/mg de protéines.

Les résultats obtenus montrent également une diminution ($p < 0,01$) de l'activité de la catalase dans le tissu hépatique des rats traités au docétaxel ($2,755 \pm 0,046$ UI/mg de protéines) par rapport à celle du groupe témoin. Cependant, le prétraitement préventif des rats par l'EHEUD a montré une préservation de cette activité ($p < 0,01$) qui était égale à $4,583 \pm 0,117$ UI/mg de protéines par rapport au groupe traité avec le docétaxel seul.

7.4.3. Activité enzymatique de la glutathion S-transférase

L'évaluation de l'activité enzymatique de la GST a permis d'obtenir les résultats présentés dans la figure 14.

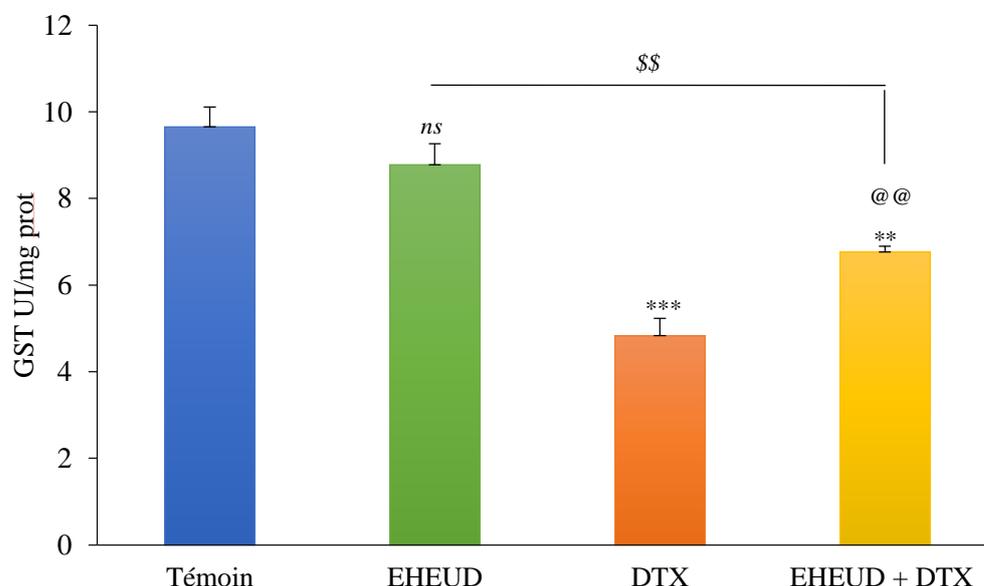


Fig. 14 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la GST. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey. *ns* $p > 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre le lot témoin et les autres lots) ; @@@ $p < 0,001$; @@ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot DTX et le lot EHEUD+DTX) ; \$\$ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot EHEUD et le lot EHEUD+DTX).

Selon les résultats de la figure ci-dessus, le lot témoin et le lot traité avec une dose de 200 mg/kg d'EHEUD ont l'activité la plus élevée de la GST égale à $9,654 \pm 0,45$ UI/mg de protéines et $8,78 \pm 0,4$ UI/mg de protéines respectivement.

Une diminution hautement significative ($p < 0,001$) de l'activité enzymatique de la GST a été enregistrée chez les rats traités par le docétaxel ($4,83 \pm 0,48$ UI/mg de protéines).

Dans le lot traité avec l'EHEUD et le docétaxel, une activité supérieure de la GST cytosolique ($p < 0,001$) a été enregistrée par rapport à celle des rats du lot traité seulement avec le docétaxel.

7.4.4. Taux cytosoliques du glutathion

Les taux cytosoliques de l'antioxydant endogène GSH dans les tissus hépatiques des rats des 4 lots de notre étude ont été évalués par la méthode d'Ellman et les résultats obtenus à partir de la courbe d'étalonnage du GSH (Annexe 7) sont illustrés dans la figure 15.

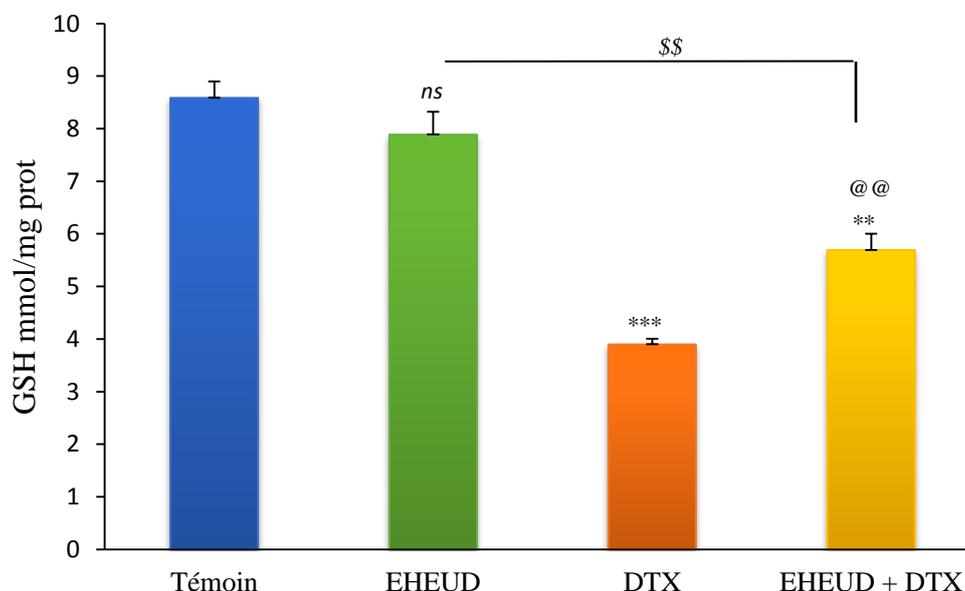


Fig. 15 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur l'activité de la GSH. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey. *ns* $p > 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre le lot témoin et les autres lots); @@@ $p < 0,001$; @@ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot DTX et le lot EHEUD+DTX); \$\$ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot EHEUD et le lot EHEUD+DTX).

D'après les résultats, on remarque une déplétion et une diminution très significative ($p < 0,001$) des taux cytosoliques du GSH chez les rats traités par le docétaxel équivalents à $3,9 \pm 0,10$ nmol/mg protéines en comparaison avec ceux du groupe de rats témoins ($8,58 \pm 0,31$ nmol/mg de protéines). Par contre, l'administration de l'EHEUD n'entraîne aucune différence ($7,88 \pm 0,43$ nmol/mg de protéines ; $p > 0,05$) avec le groupe témoin.

Comme pour les autres activités enzymatiques antioxydantes, le prétraitement à l'EHEUD a permis de restaurer les réserve cellulaire en GSH où un taux de $5,69 \pm 0,30$ U/mg protéines a été enregistré, supérieur ($p < 0,01$) à celui du groupe non prétraité.

7.4.5. Taux du malondialdéhyde

Le MDA a été utilisé comme marqueur de la peroxydation lipidique. Il réagit avec l'acide thiobarbiturique TBA conduisant à la formation de MDA-TBA, conjugué de couleur rose qui absorbe à 532 nm. Les résultats du dosage du MDA dans les différents lots sont présentés dans la figure 16.

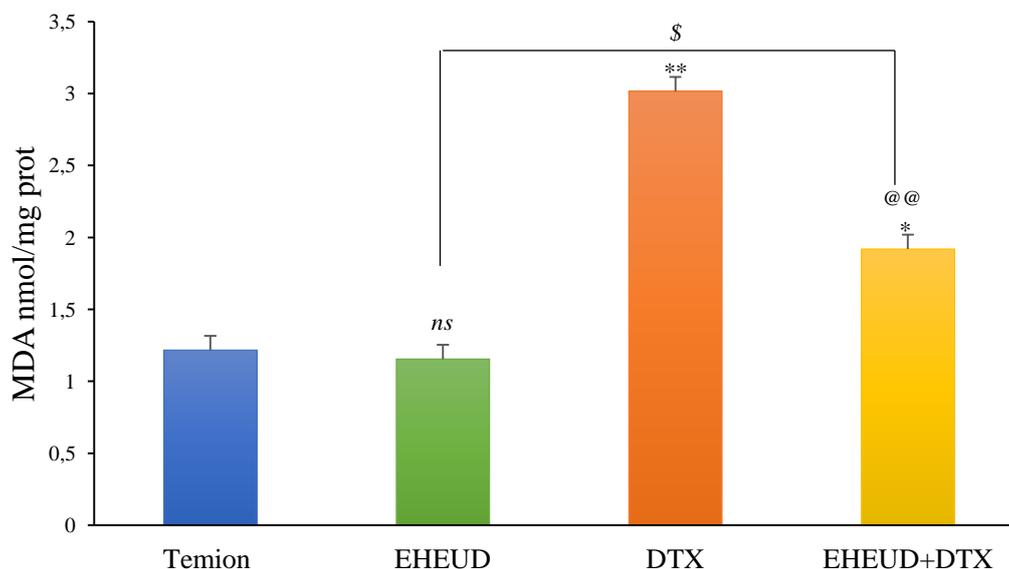


Fig. 16 Effet du traitement à l'EHEUD (200 mg/kg), au DTX (2mg/kg) et à l'EHEUD + DTX sur les taux du MDA cytosolique. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (N= 4), Test ANOVA suivi du test de Tukey. *ns* $p > 0,05$; *** $p < 0,001$ (comparaison entre le lot témoin et les autres lots); @@ $p < 0,001$; @@ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot DTX et le lot EHEUD+DTX); \$\$ $p < 0,01$ (comparaison entre le lot EHEUD et le lot EHEUD+DTX).

Les résultats montrent que les taux du MDA du lot traité avec le docétaxel seul sont les plus élevés atteignant une valeur de $3,016 \pm 0,382$ nmol/mg protéines.

Le prétraitement avec l'EHEUD permet une réduction ($p < 0,01$) de ces taux, qui atteignent une valeur de $1,919 \pm 0,186$ nmol/mg protéines, ce qui correspond à une diminution de la peroxydation lipidique.

Une faible peroxydation lipidique caractérisée par des taux du MDA plus faibles a été enregistrée dans le lot témoin ($1,216 \pm 0,188$ nmol/mg protéines) et le lot traité avec l'EHEUD ($1,154 \pm 0,295$ nmol/mg protéines).

Discussion

Minimiser les effets secondaires et augmenter l'efficacité thérapeutique des médicaments représentent actuellement un besoin fondamental (Chavan et Kuvalekar, 2019). Les plantes médicinales sont une excellente source de molécules naturelles et de composés bioactifs (Flórez et al., 2022). Elles sont devenues de plus en plus populaires et sont souvent préférées aux produits pharmaceutiques dérivés de synthèse. Il est donc intéressant de déterminer leurs composants bioactifs et d'élucider leurs mécanismes d'action moléculaires (Riehemann et al., 1999).

Les extraits des feuilles et des racines d'*Urtica dioïca* L. présentent un intérêt médical et sont largement utilisés en médecine traditionnelle dans de nombreuses régions du monde en raison de leur richesse en constituants phytochimiques (Belščak-Cvitanović et al., 2015).

L'objectif de notre travail est d'étudier l'effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. sur l'hépatotoxicité induite par le docétaxel. Pour cela nous avons tout d'abord réalisé une extraction hydro-alcoolique suivie d'une détermination de la teneur de cet extrait en composés phénolique, de son activité anti-oxydante *in vitro* et de son effet hépatoprotecteur *in vivo*.

L'extraction est la première étape permettant l'isolement et la purification des composants bioactifs à partir des matières végétales afin d'explorer leurs activités biologiques (Moreira et al., 2020). Elle est soutenue par diverses techniques, telles que la macération, soxhlet, l'extraction assistée par ultrasons, l'extraction assistée par micro-ondes et l'extraction par fluide supercritique, ... utilisant toutes différents solvants (Siouda et al., 2022).

Dans notre étude, nous avons utilisé la macération comme moyen d'extraction. La poudre fine des parties aériennes d'*Urtica dioïca* L. a été macérée dans une solution hydro-éthanolique (80/20) et le rendement d'extraction obtenu était de 11,47 %. Ce résultat est très proche de celui obtenu par Shabir et al. qui ont obtenu un rendement d'extraction de 10,45 % mais, en utilisant une extraction au Soxhlet (Shabir et al., 2022).

D'après une étude réalisée par Sehari et al. sur *Urtica dioïca* L. de l'ouest algérien, le rendement des extraits aqueux, éthanolique et méthanolique était de 12,52 %, 15,57 % et 17,01 % respectivement, où le rendement le plus élevé était celui avec le méthanol. Le rendement obtenu avec leur extrait éthanolique était supérieur à celui que nous avons obtenu (Sehari et al., 2020). Cependant, Siouda et al., ont obtenu un rendement inférieur, égale à 5,96 % avec leur extrait éthanolique de l'*Urtica dioïca* L. récoltée de la région de Bordj Ghedir à Bordj Bou Arreridj en Algérie (Siouda et al., 2022).

Selon Wan et al., Le processus d'extraction affecte le rendement d'extraction et dans une certaine mesure affecte également la stabilité des polyphénols (Wan et al., 2011). Le choix de la technique d'extraction et du solvant est essentiel pour permettre une bonne efficacité de l'extraction des composants bioactifs (Flórez et al., 2022). Les solvants polaires, tels que le méthanol, l'eau ou l'éthanol sont les plus couramment utilisés pour l'obtention des extraits de plantes (Flórez et al., 2022).

Le choix du solvant se fait généralement en fonction de la polarité de la molécule cible à extraire, l'éthanol mélangé à de l'eau est caractérisée par une faible toxicité, il est facile à éliminer sous pression réduite et connu pour être un moyen simple d'augmenter l'extraction des composés plus polaires (Bourgeois et al., 2016).

Les polyphénols sont les principaux constituants antioxydants présents dans les plantes médicinales (Wan et al., 2011). Ils ont la capacité de piéger les radicaux libres en donnant des atomes d'hydrogène, des électrons ou des cations métalliques chélatants (Moreira et al., 2020). Les composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tanins sont considérés comme des contributeurs majeurs à la capacité antioxydante des plantes (Li et al., 2007). D'après nos résultats, l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. est riche en polyphénols avec un taux égal à $324,42 \pm 13,02$ mg Eq AG/g. Ce taux est plus élevé à celui obtenu par Zouari-Bouassida et al. (Zouari-Bouassida et al., 2017) qui ont obtenu un taux de $116,9 \pm 5,416$ mg AG/g avec leur extrait hydro-éthanolique de la région de Sfax en Tunisie récolté du mois de février. Notre résultat est extrêmement élevé en comparaison avec celui obtenu par Siouda et al. avec l'extrait éthanolique de la région de Bordj Ghedir, Bordj Bou Arreridj qui ont trouvé une valeur de $8,13 \pm 1,42$ mg AG/g (Siouda et al., 2022).

En Turquie, dans l'étude de Özkan et al., la teneur en polyphénols de l'extrait méthanolique d'*Urtica dioïca* L. est de $332,19 \pm 2,79$ mg EqAG/g (Özkan et al., 2011), un taux très proche au notre, et également très proche à celui obtenu par Abir et al. avec l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* L. de l'est algérien qui était égale à $302,96 \pm 5,70$ EqAG/g (Abir et al., 2017).

En effet, les jeunes feuilles d'ortie contiennent la teneur la plus élevée en composés phénoliques totaux et le mois de mars est considéré comme le meilleur moment pour récolter l'ortie lorsque la plante est jeune (Ioana et al., 2013).

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques omniprésents et sont une vaste classe de produits naturels (Mutha et al., 2021). Ce sont des métabolites secondaires de faible poids moléculaire produits par les plantes et responsables de diverses activités biologiques (Weston et Mathesius, 2013).

La teneur en flavonoïdes de notre extrait est de $39,116 \pm 1,12$ mg EQ/g extrait. Cette teneur est très proche à celles des études de Zouari Bouassida égale à $43 \pm 0,019$ mg EQ/g avec l'extrait hydro-éthanolique de la région de Sfax en Tunisie (Zouari Bouassida et al., 2017), de Pourmorad et al., égale à $43,3 \pm 0,37$ mg/g avec l'extrait méthanolique du nord de l'Iran (Pourmorad et al., 2006) et Özkan et al., égale à $33,94 \pm 1,91$ mg EQ/ g avec l'extrait méthanolique d'*U. dioïca* récolté en Turquie (Özkan et al., 2011).

La quantité et le type des composés polyphénoliques d'une plante peuvent s'influencer par plusieurs facteurs comme les facteurs climatiques et environnementaux, tels que la situation géographique, la sécheresse, les maladies, ..., le patrimoine génétique, le stade de développement, le moment de récolte et la méthode d'extraction (Mokrani et al., 2022).

Les tanins sont un groupe hétérogène de polyphénols, ce sont des métabolites secondaires synthétisés en réponse à des inducteurs de stress biotiques et abiotiques (Fraga-Corral et al., 2021). Les tanins hydrolysables sont synthétisés à partir d'acide gallique, généralement sous forme d'esters multiples avec le D-glucose (Mary et al., 2022).

Le résultat du dosage des tanins hydrolysables de notre extrait a montré une teneur de $1,08 \pm 0,033$ mg EAT/g. En comparaison avec les études déjà réalisées, cette teneur est proche de celle trouvée par Adhikari et al. qui ont enregistré une teneur de $0,93 \pm 0,01$ exprimé en % en tanins dans la poudre d'ortie du Kirtipur au Népal (Adhikari et al., 2016).

Cependant, l'extrait de Siouda et al. contient un taux de $3,08 \pm 0,73$ (mg EAT/g) en tanins condensés (Siouda et al., 2022).

La teneur en tanins est très variable. Elle dépend essentiellement du stade de développement de la plante, où la teneur la plus élevée en tanins se retrouve dans les jeunes feuilles d'ortie et diminue au fur et à mesure avec la maturation de la plante (Ioana et al., 2013).

L'évaluation de la capacité antioxydante totale de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. a été réalisée par le test de phosphomolybdate; c'est une méthode spectrophotométrique de mesure de la capacité antioxydante par la formation d'un complexe de phosphomolybdène, à

partir de la réduction du Mo(VI) molybdate (MoO_4^{2-}) en présence de composés antioxydants de l'extrait en molybdène vert bleuté (V) (MoO^{2+}) (Lazhar et al., 2021). Nos résultats montrent que les absorbances et la capacité antioxydante totale de l'EHEUD augmentent proportionnellement avec l'augmentation des concentrations mais était inférieure à celle trouvée avec l'acide ascorbique utilisé comme référence.

Une étude réalisée par Kőszegi et al., a montré que la capacité antioxydante présente des variations considérables selon les différents stades phénologiques de la plante. Ils ont rapporté que la capacité antioxydante de l'extrait aqueux des feuilles d'*U. dioica* peut être affectée par le moment de la récolte (Kőszegi et al., 2020). Les feuilles fraîches récoltées en mois d'avril, mai et juin possèdent l'activité antioxydante la plus élevée. Par contre, les feuilles récoltées à l'automne ont montré la plus faible activité antioxydante (Kőszegi et al., 2020).

L'extraction aqueuse par ultrasons avec un temps d'extraction minimum de 3,15 h est la méthode la plus efficace qui permet d'augmenter la capacité antioxydante totale des extraits d'ortie (Flórez et al., 2022; Šic Žlabur et al., 2022).

Le test de réduction du fer ou FRAP est utilisé pour déterminer le pouvoir réducteur des extraits. Il est basé sur la réduction de l'ion ferrique Fe^{3+} (complexe incolore) en ion ferreux Fe^{2+} + tripyridyltriazine (complexe de couleur bleue intense) en milieu acide et la mesure de l'augmentation de l'absorbance à 593 nm (Sehitoglu et al., 2015).

Dans notre étude, un pouvoir réducteur équivalent à 0,7005 a été enregistré à la concentration de 500 $\mu\text{g/ml}$. Ce résultat est inférieur à celui obtenu dans l'étude de Sarma Katakı et al. sur l'extrait méthanolique des feuilles d'*Urtica dioica* L. de la région de Himachal Pradesh en Inde qui possède un pouvoir réducteur correspondant à l'absorbance de 0,7 à la concentration de 250 $\mu\text{g/ml}$ (Sarma Katakı et al., 2012).

Par contre, Stanojević et ses collaborateurs, ont trouvé que l'extrait méthanolique des feuilles d'*U. dioica* de Belgrade en Serbie possède un pouvoir réducteur plus élevé de $37,60 \pm 1,55$ mg Fe^{2+}/g (Stanojević et al., 2012).

Le pouvoir réducteur de fer lié à l'inhibition du processus d'oxydation résulte de la capacité des molécules bioactives à chélater et/ou à réduire les ions métalliques. Les flavonoïdes sont capables de chélater les ions du fer et du cuivre en raison de leur structure et de leur pH (Olszowy, 2019). Trois sites de coordination potentiels au niveau des flavonoïdes sont impliqués dans cette réaction. Ils se situent entre le 5-OH (cycle A) et groupe 4-carbonyle

(cycle C), le groupe 3-OH et 4-carbonyl (tous deux dans le cycle C) et le groupe 3'-OH et 4'-OH dans le cycle B (Olszowy, 2019).

Afin d'évaluer l'activité anti-radicalaire de l'EHEUD *in vitro*, la méthode de la réduction du radical libre DPPH[•] en présence des antioxydants a été utilisée. Le DPPH[•] ou méthode des radicaux libres stables est un moyen sensible, facile et rapide pour évaluer l'activité antioxydante d'un composé spécifique ou d'un extrait de plante (Pourmorad et al., 2006).

La capacité de réduction du radical DPPH[•] de notre extrait était exprimée par une diminution de l'absorbance à 517 nm, à des concentrations croissantes, induite par les substances antiradicalaires qu'il contient. L'IC₅₀ (concentration nécessaire pour réduire 50 % les radicaux DPPH[•]) a été déterminée pour permettre la comparaison du pouvoir de piégeage du DPPH[•] de l'EHEUD avec celui de l'acide ascorbique utilisé comme molécule antiradicalaire de référence.

Les résultats de notre étude montraient que l'EHEUD présente une IC₅₀ de $112,96 \pm 1,435$ µg/ml, inférieure ($p < 0,001$) à celle de l'acide ascorbique qui était égale à $27,53 \pm 0,15$ µg/ml.

En 2012, Vertika et son équipe ont trouvé que l'extrait méthanolique des feuilles d'*U. dioica* de l'Inde a une activité anti-radicalaire de piégeage du radical DPPH[•] à une IC₅₀ de $88,33 \pm 2,88$ µg/ml (Vertika et al., 2012) pas trop loin de celle que nous avons trouvée et proche à celle de l'étude de Jasim et al., qui ont trouvé une activité antiradicalaire de l'extrait hydro-éthanolique d'*U. dioica* de l'Iraq à une IC₅₀ égale à $92,128$ µg/ml (Jasim et al., 2023).

Dans l'étude rapportée par Bhuwan et al., l'extrait hydro-alcoolique d'*Urtica dioica* L. a un pouvoir de piégeage du radical DPPH[•] moins faible à celui de notre extrait, avec une IC₅₀ de $140 \pm 0,76$ µg/ml (Bhuwan et al., 2015). Même chose avec l'étude de Loshali et al., réalisée sur l'extrait éthanolique d'*U. dioica* de la région de Balawala Dehradun en Inde, où l'IC₅₀ était égale à $186,38 \pm 1,91$ µg/ml (Loshali et al., 2021).

L'extrait aqueux d'*U. dioica* de la Tunisie présente la plus puissante activité antiradicalaire *vis-à-vis* du radical DPPH[•] avec IC₅₀ de $0,07 \pm 0,005$ mg/ml (Saoudi et al., 2020).

Selon Ebrahimzadeh et al., les polyphénols et plus exactement les flavonoïdes sont les responsables de cette activité de piégeage du radical DPPH[•] et cette activité en est proportionnelle (Ebrahimzadeh et al., 2010).

En effet, le radical DPPH[•] réagit avec les phénols *via* deux mécanismes différents: une abstraction directe de phénol H-atome (réactions HAT) et un processus de transfert des électrons vers le DPPH[•] (réactions ET) (Villaño et al., 2007).

La contribution de l'une ou l'autre voie dépend de la nature du solvant et/ou des potentiels redox des espèces concernées. Dans les solvants apolaires, le mécanisme HAT est prédominant. Cependant, dans les solvants polaires tels que le méthanol ou l'éthanol, capables de former de fortes liaisons hydrogènes, le mécanisme ET devient important (Villaño et al., 2007).

Le test de décoloration des cations ABTS^{•+} est également une méthode spectrophotométrique largement utilisée pour l'évaluation de l'activité antiradicalaire de diverses substances (Miliauskas et al., 2003). Il est basé sur la capacité de réduction des antioxydants du cation radicalaire ABTS^{•+}, ce qui produit une diminution de l'absorbance à 734 nm (Pérez-Jiménez et al., 2010).

Dans notre étude, nous avons trouvé que la capacité du piégeage des cations ABTS^{•+} de l'EHEUD correspond à une IC₅₀ égale à 161,925 ± 0,225 µg/ml, inférieure (p < 0,01) à celle de notre standard l'acide ascorbique (47,088 ± 0,044 µg/ml). Notre résultat est largement supérieur à celui trouvé par Sidaoui et al. qui ont trouvé une IC₅₀ égale à 5,3 µg/ml avec l'extrait éthanolique des feuilles d'*U. dioica* de la région de Bizerte en Tunisie (Sidaoui et al., 2015).

L'étude de Belmaghraoui et ses collaborateurs à Casablanca au Maroc sur la capacité de l'extrait méthanolique d'*U. dioica* à piéger les radicaux ABTS^{•+} a montré la présence d'un pouvoir de piégeage à une IC₅₀ de l'ordre de 432,60 µg/ml (Belmaghraoui et al., 2018) plus faible à celui de notre extrait.

Cette capacité à réduire le radical ABTS^{•+} est due aux polyphénols qui sont connus pour avoir une activité antioxydante prononcée *in vitro* (Bešlo et al., 2023) grâce à leur structure aromatique (Villaño et al., 2007). Ainsi, les substitution des groupes hydroxyles et la disponibilité de l'hydrogène phénolique sont les facteurs les plus limitants (Moukette et al., 2015).

La neutropénie induite par la chimiothérapie est la toxicité la plus courante causée par l'administration des anticancéreux. Dans un grand registre prospectif, elle est définie comme une constatation basée sur des résultats d'essais en laboratoire qui indiquent une diminution du nombre de neutrophiles dans un échantillon de sang (Fontanella et al., 2014).

La chimiothérapie est connue pour cibler les cellules de la moelle osseuse afin de provoquer une neutropénie (Tonra et al., 2020).

Plusieurs études cliniques ont affirmé la présence d'une neutropénie chez les patients sous traitement avec le docétaxel (Pond et al., 2012; Fukae et al., 2016; Blayney et al., 2021). Selon Puisse et al., le docétaxel induit cette neutropénie à travers l'inhibition de la prolifération des précurseurs progéniteurs des neutrophiles, au fur et à mesure de la période du traitement (Puisse et al., 2007).

Notre étude *in vivo* confirme les résultats de ces études cliniques. Nous avons trouvé une diminution significative des granulocytes neutrophiles dans le groupe traité avec le docétaxel avec une valeur de $1,1 \pm 0,5 \times 10^3$ UL par rapport aux groupe témoin et celui traité avec l'EHEUD à des valeurs de $2,7 \pm 0,05$ et $2,6 \pm 0,1 \times 10^3$ UL respectivement.

En revanche, plusieurs études sur l'extrait d'*Urtica dioïca* L. ont montré sa contribution dans l'augmentation et l'amélioration du taux des neutrophiles. L'étude de Juma et al. a montré l'augmentation du taux des neutrophiles de $27,80 \pm 1,03$ % à $30,70 \pm 1,06$ % dans le groupe traité par l'acétaminophène et l'extrait aqueux d'*U. dioïca* (450 mg/kg) par rapport au groupe traité par l'acétaminophène seul (500 mg/kg) (Juma et al., 2015).

Une autre étude de Binaii et al. réalisée sur les poissons a montré que le nombre des neutrophiles était également plus élevé chez les poissons se nourrissant d'orties par rapport aux poissons non traités (Binaii et al., 2014).

L'ALT et l'AST sont des enzymes de la gluconéogenèse dépendantes du phosphate de pyridoxal, considérées comme les principales enzymes responsables de la détoxification et qui jouent un rôle vital dans le métabolisme des acides aminés au niveau du foie (Hosseini et al., 2022). Les niveaux élevés d'ALT et d'AST sont un indicateur de dommages au foie, c'est pourquoi ils font partie des tests sanguins de la surveillance de la fonction hépatique (Kim et Han, 2018).

Dans notre étude et toujours dans le but d'étudier les modifications hépatiques dans les différents lots de rats *Wistar* qui ont subi différents traitement, nous avons réalisé un dosage des transaminases ALT et AST.

Nos résultats ont montré que dans le lot traité avec le docétaxel (2 mg/kg), le taux des transaminases sériques ALT et AST était supérieur à celui des autres groupes ($80,5 \pm 2,50$ et 207 ± 4 UI/L respectivement). Il est significativement supérieur ($p < 0,05$ et $p < 0,001$) à celui du groupe prétraité avec l'extrait d'*U. dioïca* pour l'ALT et AST respectivement, ce qui

indique que notre extrait a vraiment protégé le foie contre les dommages pouvant être induits par le docétaxel.

Il est bien connu que le traitement au docétaxel induit une augmentation des niveaux d'ALT et AST chez les malades cancéreux. Ceci a été confirmé par les résultats cliniques publiés dans plusieurs études comme celle de Hirata et al. réalisée sur des patientes japonaises atteintes d'un cancer du sein avancé ou récidivant (Hirata et al., 2021) et celle de Wang et ses collaborateurs, réalisée sur des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées par le docétaxel (Wang et al., 2012).

Les mêmes résultats que nous avons obtenus sur l'effet de l'EHEUD ont été déjà obtenus dans d'autres études comme celle réalisée par Deniz en 2017, qui a étudié le mécanisme d'hétoprotection de l'extrait de dichlorométhane d'*U. dioïca* contre la toxicité hépatique induite par le tétrachlorure de carbone CCl₄ chez le rat. Il a montré que dans le lot traité par cet extrait, les taux d'ALT et AST étaient réduits, ($18,29 \pm 0,75$ et $57,49 \pm 0,58$ U/L) à la dose de 200 mg/kg et ($20,09 \pm 0,34$ et $65,14 \pm 0,56$ U/L) à la dose de 400 mg/kg en comparaison avec ceux du groupe des rats exposés au CCl₄ ($55,38 \pm 0,86$ et $138,48 \pm 0,43$ U/L) (Deniz, 2017).

Dans l'étude d'Ozkol et ses collaborateurs, le traitement avec l'extrait méthanolique d'*U. dioïca* entraîne une réduction des taux d'AST et d'ALT par comparaison au lot traité avec la cisplatine (Özkol et al., 2012).

Pour confirmer les résultats de l'analyse des paramètres biochimiques, nous avons réalisé une étude histologique du tissu hépatique. Nos résultats ont montré l'apparition de modifications histopathologiques du tissu hépatique après traitement par le docétaxel caractérisés principalement par la dilatation de la veine centrolobulaire et l'augmentation de nombre des macrophages qui sont tous deux le signe de l'installation d'une inflammation.

Ce résultat est identique à celui de l'étude de Salahshoor et al. sur les rats *Wistar* et qui ont approuvé une réorganisation de l'histologie et la fonction du foie induites par le paclitaxel caractérisée par une réponse inflammatoire sous forme de dilatation de la veine centrale hépatique et des sinusoides et l'augmentation du nombre des macrophages (Salahshoor et al., 2019).

Selon Li, la réaction inflammatoire due au traitement par le docétaxel permet le recrutement des monocytes (Li et al., 2010).

Dans notre étude nous avons aussi montré que l'effet hépatoprotecteur de l'EHEUD est caractérisé par une amélioration de tissu hépatique et une réduction des cellules inflammatoire.

C'est un résultat proche à celui trouvé par Al-Akash réalisé sur les extraits riches en de flavonoïdes, glycosides et alcaloïdes d'*U. dioïca* qui protège le tissu hépatique contre les dommages induite par l'éthylène glycol en limitant la dégénérescence vacuolaire, la nécrose des hépatocytes et l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires (Al-Akash et al., 2022).

D'après l'étude réalisée par Golalipour et al., 2009, l'extrait hydro-alcoolique des feuilles d'*U. dioïca* améliore la fonction hépatique et préserve le tissu contre les changements histologiques et morphométriques tels que la surface des hépatocytes, les noyaux et le nucléole dans les zones périportale et périveineuse, induits par la streptozotocine (Golalipour et al., 2009).

Parmi les fonctions du foie, le métabolisme et la détoxification des molécules toxiques. Ces processus peuvent engendrer la production des radicaux réactifs pouvant manifester leurs effets hépatotoxiques (Kanter et al., 2003). Le docétaxel est un médicament largement utilisé en chimiothérapie pour le traitement de divers types de cancers. Cependant, il peut également avoir diverses toxicités et provoquer une surgénération des ROS associée à une diminution des activités enzymatiques des enzymes antioxydantes SOD, CAT, GPx et GST, une diminution des taux du GSH et une augmentation des niveaux du MDA dans divers organes cibles (Pieniżek et al., 2013; Kim et al., 2018). Il induit également une toxicité hépatique et provoque divers dommages au niveau du foie (Guo et al., 2021).

Dans la présente étude, nous avons étudié l'effet hépato-protecteur de l'EHEUD contre l'hépatotoxicité induite par l'administration intra-péritoniale du docétaxel (2 mg/kg) chez les rats *Wistar* albinos en évaluant les paramètres du stress oxydant qui sont les activités des enzymes antioxydantes SOD, CAT et GST et les taux du GSH et du MDA dans le tissu hépatique.

L'organisme humain possède des systèmes de protection cellulaire efficaces qui forment un système antioxydant afin de prévenir les dommages causés par les ROS, ces composés comprennent les antioxydants non enzymatiques et enzymatiques (Jakubczyk et al., 2018).

Ces systèmes enzymatiques tels que la CAT, la SOD et la GPx et non enzymatiques tel que le GSH sont essentiels à la réponse cellulaire face au stress oxydant et sont utilisés comme indicateurs pour évaluer le niveau de stress oxydant tissulaire (Li et al., 2015).

La SOD est une famille de métalloprotéinases antioxydantes omniprésentes qui catalysent la conversion des radicaux anion superoxyde O_2^- en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et en oxygène moléculaire (Telo et al., 2015).

Dans notre étude, les rats qui ont reçu une dose préventive de 200 mg/kg d'EHEUD ont montré une activité importante de la SOD hautement significative ($p < 0,01$) ($130,61 \pm 0,18$ UI/mg de protéines) par rapport à celle des rats qui ont reçu le docétaxel seul ($118,825 \pm 0,14$ UI/mg de protéines). Le même résultat a été trouvé par Pieniżek et ses collègues qui ont observé une diminution significative de l'activité enzymatique de la SOD chez les rats *Wistar* auxquels une dose de 10 mg/kg de docétaxel a été administrée (Pieniżek et al., 2012).

L'effet du docétaxel sur l'activité de la SOD est dû probablement à un effet direct sur son expression génique. Selon Miao et ses collègues, le paclitaxel agissant par le même mécanisme que le docétaxel, peut directement altérer les éléments de réponse Nrf2-ARE (impliqués dans la protection cellulaire contre le stress oxydant) et induire une régulation négative de la SOD (Miao et al., 2018).

Plusieurs autres études ont déjà montré la capacité de l'extrait d'*U. dioïca* à moduler l'activité enzymatique de la SOD hépatique en présence de différents toxiques. Dans l'étude de Dhouibi et al, l'administration d'un extrait d'*U. dioïca* à la dose de 100 et 400 a permis d'enregistrer des activités de la SOD égales à $26,22 \pm 1,28$ U/mg protéines et $26,98 \pm 1,80$ U/mg protéines en présence d'une toxicité hépatique induite par le bromate de potassium (Dhouibi et al., 2021).

Dans l'étude réalisée par Yener et al., visant à examiner l'effet préventif de l'huile fixe d'*Urtica dioïca* L. sur l'hépatotoxicité induite par les aflatoxines, une augmentation significative de l'activité de la SOD a été observée chez les rats prétraités avec l'huile d'*U. dioïca* plus aflatoxines avec une valeur de $1879,1 \pm 32,8$ U/ml en comparaison avec les rats exposés aux aflatoxines seules ($1451,9 \pm 275$ U/ml) (Yener et al., 2009).

Les CAT sont des métalloprotéines tétramériques qui catalysent la réaction de dégradation du peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau (Magalhães et al., 2016).

Les rats prétraités avec l'EHEUD avant administration du docétaxel avaient une activité de la CAT ($4,583 \pm 0,284$ UI/mg de protéines) hautement significative ($p < 0,01$) à celle des rats traitée seulement au docétaxel ($2,75 \pm 0,04$ UI/mg de protéines).

Ce résultat est en accord avec celui obtenu dans l'étude de Yıldızhan et al. qui avaient étudié l'effet protecteur de l'extrait des graines d'*Urtica dioica* L. contre la toxicité hépatique induite par les irradiations chez les rats. L'activité de la catalase était égale à $0,71 \pm 0,07$ UI/mg de protéine supérieure à celle des rats n'ayant pas été traités avec cet extrait (Yıldızhan et al., 2020).

Les glutathion-S-transférases sont des enzymes clés de la phase II de détoxification qui agissent en aval des Cyt P450 dans le métabolisme cellulaire (Vaish et al., 2020). Les GST détoxifient les composés chimiques en catalysant l'attaque nucléophile par le groupe thiol dans le glutathion réduit GSH sur une large gamme de substrats électrophiles (Koirala et al., 2022). Sa concentration élevée dans le foie et sa courte demi-vie la rendent cliniquement utile pour évaluer les dommages hépatocellulaires (Czuczejko et al., 2019).

Dans notre étude, le prétraitement des rats avec l'EHEUD a permis de préserver l'activité enzymatique de la GST ($6,76 \pm 0,13$ UI/mg de protéines) par comparaison avec celle des rats qui ont été traités avec le médicament anticancéreux seul ($4,83 \pm 0,48$ UI/mg de protéines).

Une préservation de l'activité enzymatique de la GST chez les rats prétraités avec une dose de 200 mg/kg de l'extrait d'*U. dioica* a été aussi enregistrée. Chez ces rats, l'activité de la GST était supérieure ($3,81 \pm 0,49$ EU/ml) à celle des rats qui ont subi une hépatotoxicité suite au traitement avec le tétrachlorure de carbone CCl_4 et qui était égale à $2,58 \pm 0,34$ EU/ml (Caglar et al., 2019).

Le GSH est un thiol non protéique qui constitue un antioxydant indispensable du système de défense antioxydant cellulaire impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques et qui prévient les lésions tissulaires. Il réagit directement avec les radicaux superoxydes, les radicaux peroxy et l'oxygène singulet (Özkol et al., 2012) et peut également chélater les ions cuivre et fer inhibant par conséquent la réaction de Fenton (Pisoschi et al., 2021). C'est aussi un substrat indispensable au fonctionnement de la GPx et de la GST (Joshi et al., 2015).

Dans notre étude, une déplétion des niveaux du GSH ($3,9 \pm 0,10$ mmol/mg protéines) a été enregistrée dans les lots traités avec le docétaxel seul par comparaison avec les autres lots. Cependant, le prétraitement avec l'EHEUD a permis une restauration des réserves cellulaires en GSH où un taux de $5,69 \pm 0,30$ mmol/mg protéines a été enregistré. Dans l'étude de Ali et al., l'administration de 2 mg/kg de paclitaxel aux rat *Wistar* induit également une diminution des niveaux cellulaires de GSH avec un taux de $52,89 \pm 1,96$ nmol/100 mg tissue (Ali et al., 2023).

Celik et Tuluçe ont également enregistré une réserve des niveaux cellulaires du GSH (égale à $23,18 \pm 0,03$ mg/g de tissu) dans leur étude réalisée sur les rats aux quels une hépatotoxicité a été induite par administration de l'acide trichloroacétique et qui ont subi un prétraitement avec une infusion d'*U. dioïca* (Celik et Tuluçe, 2007).

Ozkol et ses collaborateurs ont étudié l'effet protecteur de l'extrait méthanolique d'*U. dioïca* sur l'hépatotoxicité induite par le médicament anticancéreux cisplatine chez des souris porteuses d'un carcinome d'ascite d'Ehrlich. Le traitement combiné à la cisplatine et à l'extrait méthanolique d'*U. dioïca* L. a entraîné une augmentation significative des niveaux de GSH et des activités des enzymes antioxydantes CAT, SOD et GST par rapport aux souris traitées à la cisplatine seule (Özkol et al., 2012).

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne de la décomposition oxydative des lipides. Les radicaux libres enlèvent les électrons des lipides dans les membranes cellulaires, ce qui endommage les cellules (Su, 2022). Le MDA est le produit terminal de la peroxydation des lipides produit et constitue l'un des indicateurs majeurs de la peroxydation des lipides (Kim et al., 2018).

Le traitement préventif des rats *Wistar* avec l'EHEUD indique une diminution du taux du MDA ($1,91 \pm 0,18$ nmol/mg) par rapport aux rats traités au docétaxel seul où une forte peroxydation lipidique a été enregistrée avec un taux de MDA égale à $3,01 \pm 0,38$ nmol/mg. Les médicaments anticancéreux sont connus pour leur capacité à induire la peroxydation lipidique et augmenter le taux du MDA y compris ceux de la famille des taxanes. Le paclitaxel (10 mg/kg) par exemple induit une augmentation significative des taux cellulaires hépatiques du MDA lorsqu'il est administré aux souris Balb/C (Nisari et al., 2019).

Selon l'étude précédente de Yıldızhan et al., l'extrait éthanolique des graines d'*Urtica dioïca* L. peut diminuer également le taux du MDA hépatique à une valeur de $3,86 \pm 0,21$ nmol/g, par rapport au groupe irradié non traité avec l'extrait (Yıldızhan et al., 2020).

Dans notre étude, tous les lots traités avec l'extrait des feuilles d'*Urtica dioïca* L. seule (200 mg/kg) n'ont montré aucun signe d'hépatotoxicité ni de la présence d'un stress oxydant et tous les paramètres étaient identiques à ceux du lot témoin. Cette remarque était la même dans toutes les études réalisées avec les autres auteurs où aucun signe d'augmentation du stress oxydant n'a été remarqué.

Selon les résultats obtenus dans notre étude, l'extrait éthanolique d'*U. dioïca* possède un effet protecteur par sa capacité de prévenir le stress oxydant en modulant les activités enzymatiques de la SOD, la CAT et la GST et les taux du GSH et en réduisant la peroxydation lipidique. Ces effets sont dus à la présence des polyphénols. En effet, les polyphénols présents dans l'extrait de notre plante ont une activité antioxydante considérable. Ils peuvent inhiber la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux libres et en arrêtant leur génération et en décomposant les peroxydes (Malekirad et al., 2012).

Selon Özen et Korkmaz, *Urtica dioïca* L. peut agir sur certains systèmes enzymatiques métabolisant les médicaments et peut jouer un rôle important dans la protection cellulaire et la chimioprévention à travers l'atténuation du stress oxydant en modulant les systèmes de défense antioxydante enzymatique et non enzymatique (Özen et Korkmaz, 2003). Ses composants bioactifs peuvent directement moduler l'activité de la glutathion réductase, la glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase et la catalase en piégeant les radicaux libres réactifs (Özen et Korkmaz, 2003).

Parmi ces polyphénols existent l'acide acétohydroxamique, l'acide gallique et l'acide caféique caractérisés par leur puissant pouvoir antioxydant *in vitro* par un fort piégeage des radicaux libres ABTS^{•+}, DPPH[•] ainsi que les radicaux O₂^{-•} et OH[•] et un fort pouvoir réducteur (Güder et Korkmaz, 2012; Uğur et Güzel, 2023) ce qui permet de restaurer les activités des enzymes antioxydantes SOD et CAT et moduler positivement l'activité antioxydante *in vivo* (Joshi et al., 2015).

De plus, le foie possède un système de défense complet contre les dommages oxydatifs, parmi eux la réponse exercée par le facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf2) qui module l'expression des gènes de l'enzyme détoxifiante de phase II et des gènes de réponse antioxydante en se liant aux éléments de réponse antioxydante (ARE) (Galicia-Moreno et al., 2020). Le (Nrf2) est un régulateur majeur de l'équilibre redox cellulaire (Li et al., 2015) et est une cible des polyphénols (Heydarzadeh et al., 2022) qui peuvent activer le Nrf2 et moduler l'expression de l'ensemble des gènes dépendants de l'élément de réponse antioxydant ARE (Stranieri et al., 2022) activant par conséquent les systèmes de défense antioxydants endogènes basés sur SOD, CAT, GPx et GR permettant de restaurer l'homéostasie redox cellulaire (Heydarzadeh et al., 2022).

Conclusion
et
Perspectives

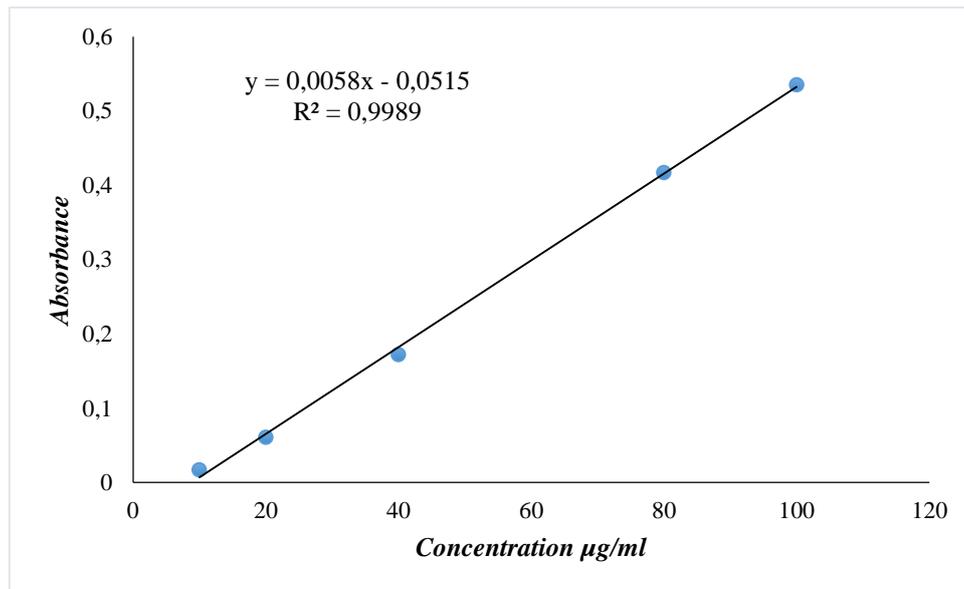
Notre étude a porté sur l'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles d'*Urtica dioïca* L. contre l'hépatotoxicité induite par le docétaxel.

A la fin de cette étude nous avons pu déduire que :

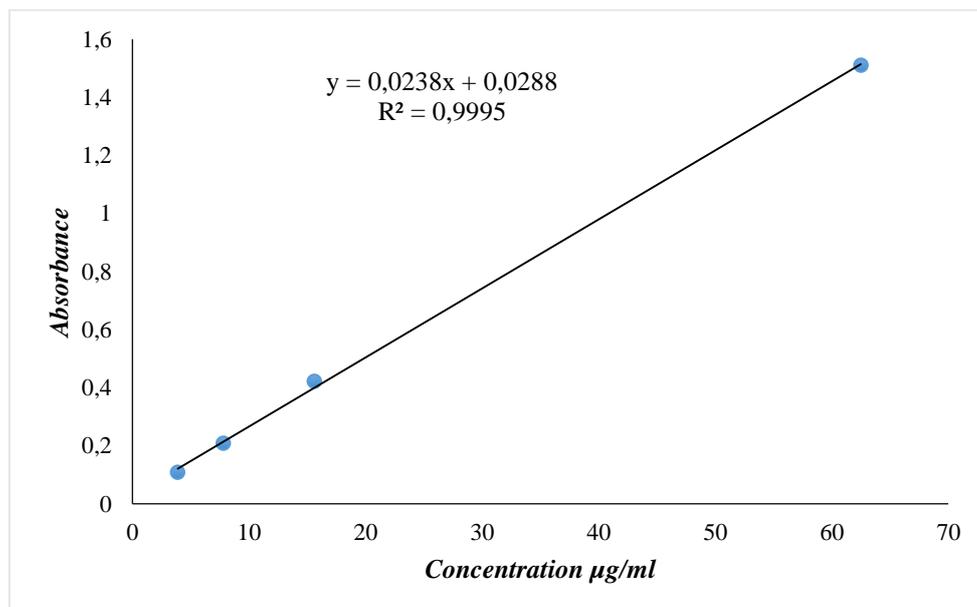
- L'administration du docétaxel aux rats *Wistar* à la dose thérapeutique (2 mg/kg) induit une hépatotoxicité caractérisée par l'augmentation des taux d'ALT et AST, marqueurs de l'altération du tissu hépatique et l'induction du stress oxydant.
- L'administration du docétaxel aux rats *Wistar* induit également l'installation d'une neutropénie.
- L'extrait hydro-éthanolique d'*U. dioïca* est riche en composés polyphénoliques et possède une activité antioxydante remarquable par son pouvoir de piégeage des radicaux DPPH[•] et ABTS^{•+} et son pouvoir réducteur.
- Cet extrait exerce un effet hépatoprotecteur contre la toxicité induite par le docétaxel confirmé par la diminution des taux d'ALT et AST ainsi que sa capacité à protéger contre le stress oxydant en restaurant les taux cytosoliques du GSH, en préservant les activités enzymatiques des enzymes antioxydantes endogènes SOD, CAT et GST et en protégeant le tissu hépatique contre la peroxydation lipidique.

Les résultats préliminaires obtenus dans cette étude nous poussent à approfondir nos recherches sur cette plante, en étudiant d'autres effets biologiques et d'autres fractions par l'utilisation de différents solvants et différentes méthodes d'extraction.

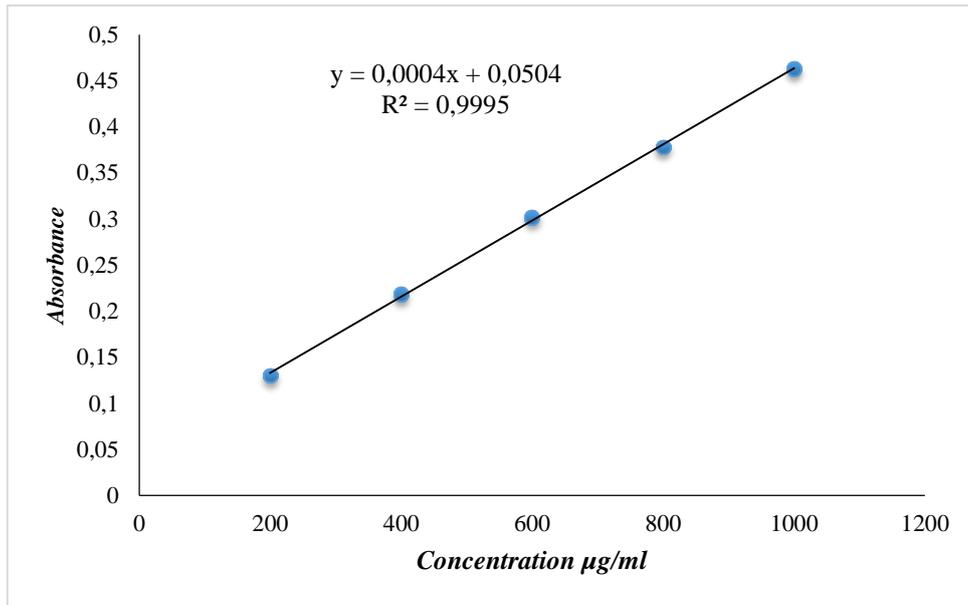
Annexes



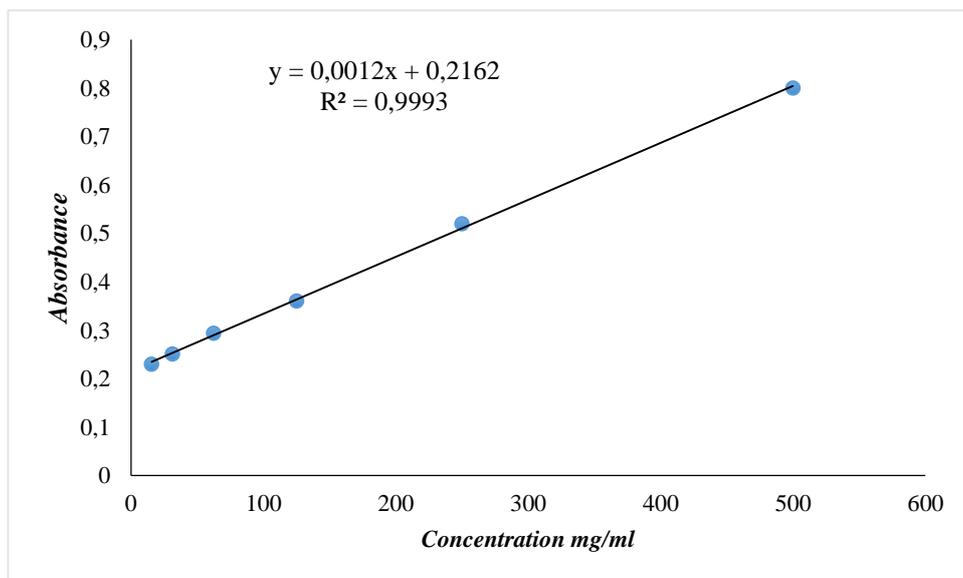
Annexe 1. Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.



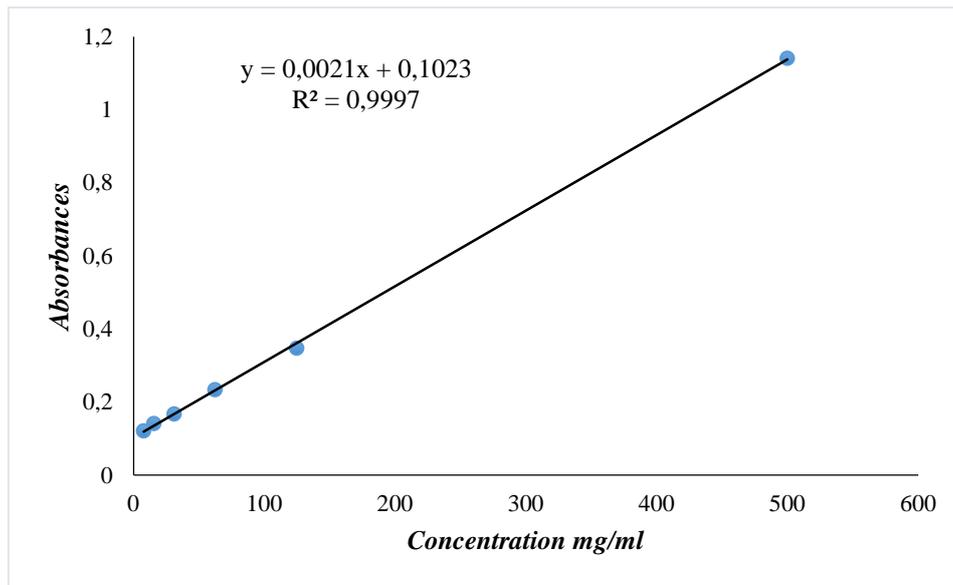
Annexe 2. Courbe d'étalonnage de la quercétine.



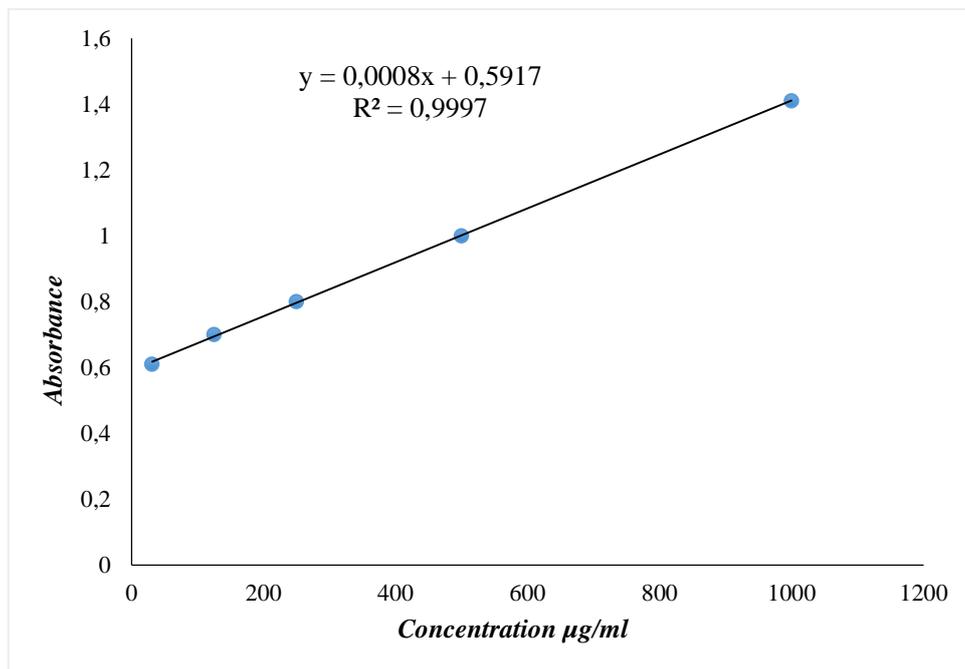
Annexe 3 Courbe d'étalonnage de l'acide tannique.



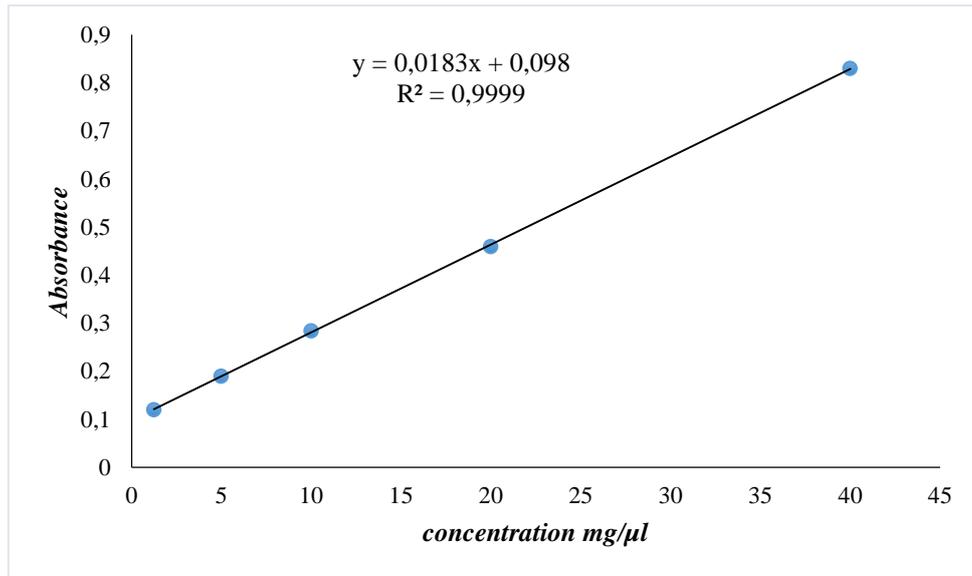
Annexe 4. Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (Capacité antioxydante totale).



Annexe 5. Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (Pouvoir réducteur).



Annexe 6. Courbe d'étalonnage de la BSA.



Annexe 7. Courbe d'étalonnage du GSH.

*Références
bibliographiques*



Abir, T. M., Rokeya, L. O., et Dalila, N. (2017). Antioxidant et hepatoprotective effect of *Urtica Dioica* extract against N-nitroso methyl urea induced injuries in mice. *Journal of Pharmacognosy et Phytotherapy*, 9(2), 19-23.

Adhikari, B. M., Bajracharya, A., et Shrestha, A. K. (2016). Comparison of nutritional properties of Stinging nettle (*Urtica dioica*) flour with wheat et barley flours. *Food Science et Nutrition*, 4(1), 119-124.

Ahmadipour, B., et Khajali, F. (2019). Expression of antioxidant genes in broiler chickens fed nettle (*Urtica dioica*) et its link with pulmonary hypertension. *Animal Nutrition*, 5(3), 264-269.

Al-Akash, M. A., Rajab, H. A., et Al-Assaf, I. N. (2022). Protective effect of *Urtica dioica* in liver et kidney damages induce by ethylene glycol in rabbits: A histopathological study. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 36(1), 167-170.

Al-Assaf, I. N., Al-Dabbagh, A. G., Al-Abachi, R. Q., et Al-Bajari, S. A. (2020). Protective role of *Urtica dioica* on the pathological alteration induced by ethylene glycol in male rabbits. *Sys Rev Pharm*, 11(12), 1180-1183.

Ali, Y. A., Soliman, H. A., Abdel-Gabbar, M., Ahmed, N. A., Attia, K. A., Shalaby, F. M., et Ahmed, O. M. (2023). Rutin et Hesperidin Revoke the Hepatotoxicity Induced by Paclitaxel in Male Wistar Rats via Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, et Antiapoptotic Activities. *Evidence-Based Complementary et Alternative Medicine*, 2023.

Al-Salhi, A. A. K. (2020). Effect of using water extract of nettle leaf (*Urtica dioica*) on some microbial characteristics of broiler chickens. *University of Thi-Qar Journal of agricultural research*, 9(1), 13-23.

Altamimi, M. A., Abu-Reidah, I. M., Altamimi, A., et Jaradat, N. (2022). Hydroethanolic Extract of *Urtica dioica* L.(Stinging Nettle) Leaves as Disaccharidase Inhibitor et Glucose Transport in Caco-2 Hinderer. *Molecules*, 27(24), 8872.

Ammarellou, A. (2022). Extraction of nettle (*Urtica dioica* L.) toxins under natural biting conditions. *Scientific Reports*, 12(1), 5917.

Anber, Z. N. H., Saleh, B. O. M., et Al-Rawi, S. A. (2019). The cardiotoxicity effect of different chemotherapeutic regimens in Iraqi patients with breast cancer: A follow up study. *Heliyon*, 5(8), e02194.

Anoop, T. M., Joseph, R., Unnikrishnan, P., Thomas, F., et Venugopal, M. (2022). Taxane-induced acute interstitial pneumonitis in patients with breast cancer et outcome of taxane rechallenge. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 39(2), 158.

Ashrafizadeh, M., Mirzaei, S., Hashemi, F., Zarrabi, A., Zabolian, A., Saleki, H., ... et Samarghetian, S. (2021). New insight towards development of paclitaxel et docetaxel resistance in cancer cells: EMT as a novel molecular mechanism et therapeutic possibilities. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 141, 111824.

Azad, A., Chang, P., Devuni, D., Bichoupan, K., Kesar, V., Branch, A. D., ... et Odin, J. A. (2018). Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *Journal of clinical gastroenterology et hepatology*, 2(3).

B

Badirzadeh, A., Heidari-Kharaji, M., Fallah-Omrani, V., Dabiri, H., Araghi, A., et Salimi Chirani, A. (2020). Antileishmanial activity of *Urtica dioica* extract against zoonotic cutaneous leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(1), e0007843.

Baş, E., et Nazıroğlu, M. (2019). Treatment with melatonin et selenium attenuates docetaxel-induced apoptosis et oxidative injury in kidney et testes of mice. *Etrologia*, 51(8), e13320.

Batool, R., Khan, M. R., Sajid, M., Ali, S., et Zahra, Z. (2019). Estimation of phytochemical constituents et in vitro antioxidant potencies of *Brachychiton populneus* (Schott et Endl.) R. Br. *BMC chemistry*, 13, 1-15.

Becker, K. A., Uerschels, A. K., Goins, L., Doolen, S., McQuerry, K. J., Bielawski, J., Goins, L., Doolen, S., McQuerry, K. J., Bielawski, J. et Spassieva, S. D. (2020). Role of 1-Deoxysphingolipids in docetaxel neurotoxicity. *Journal of neurochemistry*, 154(6), 662-672.

Begić, E., Sofo-Hafizović, A., Aziri, B., et Šabanović-Bajramović, N. (2023). Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Galenika Medical Journal*, 2(6), 40-47.

Belmaghraoui, W., Manni, A., Harir, M., Filali-Maltouf, A., Fatni, O. K. E., et Hajjaji, S. E. (2018). Phenolic compounds quantification, antioxidant et antibacterial activities of different parts of *Urtica dioica* et *Chenopodium murale*. *Research Journal of Pharmacy et Technology*, 11(12), 5490-5496.

Belščak-Cvitanović, A., Komes, D., Durgo, K., Vojvodić, A., et Bušić, A. (2015). Nettle (*Urtica dioica* L.) extracts as functional ingredients for production of chocolates with improved bioactive composition et sensory properties. *Journal of food science et technology*, 52, 7723-7734.

Bešlo, D., Golubić, N., Rastija, V., Agić, D., Karnoš, M., Šubarić, D., and Lučić, B. (2023). Antioxidant Activity, Metabolism, and Bioavailability of Polyphenols in the Diet of Animals. *Antioxidants*, 12(6), 1141.

Bhusal, K. K., Magar, S. K., Thapa, R., Lamsal, A., Bhetari, S., Maharjan, R., et Shrestha, J. (2022). Nutritional et pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A review. *Heliyon*, e09717.

Binaii, M., Ghiasi, M., Farabi, S. M. V., Pourgholam, R., Fazli, H., Safari, R., et Bankehsaz, Z. (2014). Biochemical et hemato-immunological parameters in juvenile beluga (*Huso huso*) following the diet supplemented with nettle (*Urtica dioica*). *Fish et shellfish immunology*, 36(1), 46-51.

Blayney, D. W., Mohanlal, R., Adamchuk, H., Kirtbaya, D. V., Chen, M., Du, L., et Zhang, Q. (2022). Efficacy of plinabulin vs pegfilgrastim for prevention of docetaxel-induced

neutropenia in patients with solid tumors: a retomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 5(1), e2145446-e2145446.

Boscaro, V., Rivoira, M., Sgorbini, B., Bordano, V., Dadone, F., Gallicchio, M.M. et Rosa, A. C. (2022). Evidence-based anti-diabetic properties of plant from the Occitan Valleys of the Piedmont Alps. *Pharmaceutics*, 14(11), 2371.

Bourgeois, C., Leclerc, É. A., Corbin, C., Doussot, J., Serrano, V., Vanier, J. R., et Hano, C. (2016). Nettle (*Urtica dioica* L.) as a source of antioxidant et anti-aging phytochemicals for cosmetic applications. *Comptes Rendus Chimie*, 19(9), 1090-1100.

Bradford, M. M. (1976). A rapid et sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2), 248-254.

C

Caglar, H. G., Selek, S., Koktasoglu, F., Koyuncu, I., Demirel, M., Sarikaya, A., et Meydan, S. (2019). Effect of *Camellia sinensis*, *Hypericum perforatum* et *Urtica dioica* on kidney et liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Cellular et Molecular Biology*, 65(5), 79-86.

Carvalho, F. V. D., Ribeiro, L. N. D. M., Moura, L. D. D., Rodrigues da Silva, G. H., Mitsutake, H., Mendonça, T. C., et de Paula, E. (2022). Docetaxel Loaded in Copaiba Oil-Nanostructured Lipid Carriers as a Promising DDS for Breast Cancer Treatment. *Molecules*, 27(24), 8838.

Celik, Y. (2007). Elevation protective role of *Camellia sinensis* et *Urtica dioica* infusion against trichloroacetic acid-exposed in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological et Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(11), 1039-1044.

Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., et Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals et antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in chemistry*, 11, 1158198.

Chaudhary, P., Kumari, S., Dewan, P., Gomber, S., Ahmed, R. S., et Kotru, M. (2023). Chemotherapy-Induced Oxidative Stress in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus*, 15(3).

Chavan, T. C., et Kuvalekar, A. A. (2019). A review on drug induced hepatotoxicity et alternative therapies. *Journal of Nutrition Health Food Sciences*, 7(3), 1-29.

Cheng, C. F., Lu, C. W., Wu, W. J., Su, L. Y., Nguyen, T. K. N., Shen, S. C, Lien, C-Y, Chuang, W.C Lee , M,C et Wu, C. H. (2023). Therapeutic Effects of Plant Extracts of *Anoectochilus roxburghii* on Side Effects of Chemotherapy in BALB/c Breast Cancer Mice. *Plants*, 12(13), 2494.

Chidambaram, K., Alqahtani, T., Alghazwani, Y., Aldahish, A., Annadurai, S., Venkatesan, K., et Ketasamy, G. (2022). Medicinal Plants of Solanum Species: The Promising Sources of Phyto-Insecticidal Compounds. *Journal of Tropical Medicine*, 2022.

Czuczejko, J., Mila-Kierzenkowska, C., et Szewczyk-Golec, K. (2019). Plasma α -Glutathione S-Transferase evaluation in patients with acute et chronic liver injury. *Canadian Journal of Gastroenterology et Hepatology*, 2019.

D

D'Abrosca, B., Ciaramella, V., Graziani, V., Papaccio, F., Della Corte, C. M., Potenza, N., et Morgillo, F. (2019). *Urtica dioica* L. inhibits proliferation et enhances cisplatin cytotoxicity in NSCLC cells via Endoplasmic Reticulum-stress mediated apoptosis. *Scientific reports*, 9(1), 4986.

da Silva, G. H., Fernetes, M. A., Trevizan, L. N. F., de Lima, F. T., Eloy, J. O., et Chorilli, M. (2018). A critical review of properties et analytical methods for the determination of docetaxel in biological et pharmaceutical matrices. *Critical reviews in analytical chemistry*, 48(6), 517-527.

Danilewicz, J. C. (2007). Interaction of sulfur dioxide, polyphenols, et oxygen in a wine-model system: Central role of iron et copper. *American Journal of Enology et Viticulture*, 58(1), 53-60.

DENİZ, G. Y. Protective Mechanism of *Urtica Dioica* on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Encephalopathy in Rats. *Van Veterinary Journal*, 29(2), 77-81.

Devkota, H. P., Paudel, K. R., Khanal, S., Baral, A., Panth, N., Adhikari-Devkota, A., ... et Hansbro, P. M. (2022). Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): Nutritional composition, bioactive compounds, et food functional properties. *Molecules*, 27(16), 5219.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., et Ksouda, K. (2020). Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* et others benefits. *Progress in biophysics et molecular biology*, 150, 67-77.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, MB, Charfi, S., Marekchi, R., Hammami, S., ... et Ksouda, K. (2021). Effet protecteur d'*Urtica dioica* dans les changements neurocomportementaux induits, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité après une exposition chronique au bromate de potassium chez le rat. *Pollution de l'environnement*, 287, 117657.

Do, V. Q., Park, K. H., Park, J. M., et Lee, M. Y. (2019). Comparative in vitro toxicity study of docetaxel et nanoxel, a docetaxel-loaded micellar formulation using cultured et blood cells. *Toxicological Research*, 35, 201-207.

Dogan, S. E., Mizrak, D., Alkan, A., et Demirkazik, A. (2017). Docetaxel-induced pericardial effusion. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 23(5), 389-391.

Du, S., Wang, L., Wang, Y., Jin, Y., Wang, A., Lv, C., et Abedi-Firouzjah, R. (2023). The modulator role of *Urtica dioica* on deleterious effects of retinoic acid high doses on histological parameters et fertilization of rats. *Heliyon*.

Đurović, S., Micić, D., Šorgić, S., Popov, S., Gašić, U., Tosti, T., ... et Zeković, Z. (2023). Recovery of Polyphenolic Compounds et Vitamins from the Stinging Nettle Leaves: Thermal et Behavior et Biological Activity of Obtained Extracts. *Molecules*, 28(5), 2278.

E

Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Bahramian, F., et Bekhradnia, A. R. (2010). Antioxidant et free radical scavenging activity of *H. officinalis* L. var. *angustifolius*, *V. odorata*, *B. hyrcana* et *C. speciosum*. *Pak J Pharm Sci*, 23(1), 29-34.

El Rassy, E., Ghosn, M., Farhat, F., Bakouny, Z., Assi, T., Chahine, G., et Kattan, J. (2018). Toxicities Associated with Docetaxel-Based Regimens in the Adjuvant Treatment of Early-Stage Breast Cancer: A Multicenter Prospective Real-Life Experience. *Breast Care*, 13(2), 119-123.

Elez Garofulić, I., Malin, V., Repajić, M., Zorić, Z., Pedisić, S., Sterniša, M., et Dragović-Uzelac, V. (2021). Phenolic profile, antioxidant capacity et antimicrobial activity of nettle leaves extracts obtained by advanced extraction techniques. *Molecules*, 26(20), 6153.

Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry et biophysics*, 82(1), 70-77.

Erboga, M., Donmez, Y. B., Sener, U., Erboga, Z. F., Aktas, C., et Kanter, M. (2016). Effect of *Urtica Dioica* against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats through Suppression of Histological Damage, Oxidative Stress et Lipid Peroxidation. *European Journal of General Medicine*, 13(2).

Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 37(4), 277-285.

Ertilav, K., Nazıroğlu, M., Ataizi, Z. S., et Yıldızhan, K. (2021). Melatonin et selenium suppress docetaxel-induced TRPV1 activation, neuropathic pain et oxidative neurotoxicity in mice. *Biological Trace Element Research*, 199, 1469-1487.

Esposito, S., Bianco, A., Russo, R., Di Maro, A., Isernia, C., et Pedone, P. V. (2019). Therapeutic perspectives of molecules from *Urtica dioica* extracts for cancer treatment. *Molecules*, 24(15), 2753.

F

Flórez, M., Cazón, P., et Vázquez, M. (2022). Antioxidant Extracts of Nettle (*Urtica dioica*) Leaves: Evaluation of Extraction Techniques et Solvents. *Molecules*, 27(18), 6015.

Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., et Perry, M. C. (2006, February). Hepatotoxicity of chemotherapy. In *Seminars in oncology* (Vol. 33, No. 1, pp. 50-67). WB Saunders.

Fontanella, C., Bolzonello, S., Lederer, B., et Aprile, G. (2014). Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast care*, 9(4), 239-245.

Fraga-Corral, M., Otero, P., Cassani, L., Echave, J., Garcia-Oliveira, P., Carpena, M., ... et Simal-Getara, J. (2021). Traditional applications of tannin rich extracts supported by scientific data: Chemical composition, bioavailability et bioaccessibility. *Foods*, 10(2), 251.

Fukae, M., Shiraishi, Y., Hirota, T., Sasaki, Y., Yamahashi, M., Takayama, K., ... et Ieiri, I. (2016). Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling et model-based prediction of docetaxel-induced neutropenia in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Cancer chemotherapy et pharmacology*, 78, 1013-1023.

G

Galicía-Moreno, M., Lucano-Landeros, S., Monroy-Ramirez, H. C., Silva-Gomez, J., Gutierrez-Cuevas, J., Santos, A., & Armendariz-Borunda, J. (2020). Roles of Nrf2 in liver diseases: molecular, pharmacological, and epigenetic aspects. *Antioxidants*, 9(10), 980.

Ghasemi, S., Moradzadeh, M., Hosseini, M., Beheshti, F., et Sadeghnia, H. R. (2019). Beneficial effects of *Urtica dioica* on scopolamine-induced memory impairment in rats: protection against acetylcholinesterase activity et neuronal oxidative damage. *Drug et chemical toxicology*, 42(2), 167-175.

Golalipour, M. J., Ghafari, S., Farsi, M. M., GOLALIPOUR, M., GHAFARI, S., et FARSI, M. (2009). Effect of *Urtica dioica* L extract on quantitative morphometric alterations of liver parenchymal cells in STZ diabetic rats. *Int. J. Morphol*, 27(4), 1339-1344.

Goswami, N. G., Koli, M., Singh, A., et Giri, D. (2022). *Urtica dioica*: An undervalued herb a comprehensive review. *Journal of Pharmacognosy et Phytochemistry*, 11(3), 169-173.

Grauso, L., de Falco, B., Lanzotti, V. et Motti, R. (2020). Ortie piquante, *Urtica dioica* L. : Panorama botanique, phytochimique et pharmacologique. *Phytochemistry Reviews*, 19, 1341-1377.

Güder, A., et Korkmaz, H. (2012). Evaluation of in-vitro antioxidant properties of hydroalcoholic solution extracts *Urtica dioica* L., *Malva neglecta* Wallr. et their mixture. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(3), 913.

Guo, Z., Zeng, X., et Zheng, Y. (2021). Zafirlukast ameliorates Docetaxel-induced activation of NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome, mediated by sirtuin1 (SIRT1) in hepatocytes. *Bioengineered*, 12(2), 11030-11040.

H

Habig, W. H., Pabst, M. J., et Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.

Han, S. Y., Lu, Q., Lee, K., et Choi, Y. H. (2019). LC478, a novel di-substituted adamantyl derivative, enhances the oral bioavailability of docetaxel in rats. *Pharmaceutics*, 11(3), 135.

Haq, I., Salvi, S., Brown, L., Rennie, I., et Rundle, P. (2016). Docetaxel maculopathy. *Cancer Treatment Communications*, 7, 4-7.

Heilerová, L., Bučková, M., Tarapčík, P., Šilhár, S., et Labuda, J. (2003). Comparison of antioxidative activity data for aqueous extracts of lemon balm (*Melissa officinalis* L.), oregano (*Origanum vulgare* L.), thyme (*Thymus vulgaris* L.), et agrimony (*Agrimonia eupatoria* L.) obtained by conventional methods et the DNA-based biosensor. *Czech journal of food sciences*, 21(2), 78.

Herraiz, T., et Galisteo, J. (2004). Endogenous et dietary indoles: a class of antioxidants et radical scavengers in the ABTS assay. *Free radical research*, 38(3), 323-331.

Hertz, D. L. (2021). Exploring pharmacogenetics of paclitaxel-et docetaxel-induced peripheral neuropathy by evaluating the direct pharmacogenetic-pharmacokinetic et pharmacokinetic-neuropathy relationships. *Expert opinion on drug metabolism et toxicology*, 17(2), 227-239.

Heydarzadeh, S., Kia, S. K., Zarkesh, M., Pakizehkar, S., Hosseinzadeh, S., and Hedayati, M. (2022). The cross-talk between polyphenols and the target enzymes related to oxidative stress-induced thyroid cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

Hirata, T., Ozaki, S., Tabata, M., Iwamoto, T., Hinotsu, S., Hamada, A., et Doihara, H. (2021). A multicenter study of docetaxel at a dose of 100 mg/m² in Japanese patients with advanced or recurrent breast cancer. *Internal Medicine*, 60(8), 1183-1190.

Hofman, J., Vagiannis, D., Chen, S., et Guo, L. (2021). Roles of CYP3A4, CYP3A5 et CYP2C8 drug-metabolizing enzymes in cellular cytostatic resistance. *Chemico-Biological Interactions*, 340, 109448.

Holsæter, A. M., Wizgird, K., Karlsen, I., Hemmingsen, J. F., Bretl, M., et Škalko-Basnet, N. (2022). How docetaxel entrapment, vesicle size, zeta potential et stability change with liposome composition—A formulation screening study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 177, 106267.

Hosseini, F. S., Kazemzadeh, H., Shahsavari, P., Gholami, M., et Bahrampour, Z. (2022). Discovery of Novel Alanine Aminotransferase et Aspartate Aminotransferase Inhibitors by Large Scales Docking-Based Virtual Screening.

I

İlhan, S. (2021). Attenuation of docetaxel-induced oxidative stress et apoptosis in HEK 293 human embryonic kidney cells by curcumin treatment. *Celal Bayar University Journal of Science*, 17(1), 73-78.

Ilyas, S., Tabasum, R., Iftikhar, A., Nazir, M., Hussain, A., Hussain, A., ... et Ahmad, S. (2021). Effect of *Berberis vulgaris* L. root extract on ifosfamide-induced in vivo toxicity et in vitro cytotoxicity. *Scientific reports*, 11(1), 1708.

Ilyas, S., Tabasum, R., Iftikhar, A., Nazir, M., Hussain, A., Hussain, A., Sajjad Ali, M.; Saleem F., Saleem, U., Froeyen, M., Mirza, M., Abdullah, I., Ahmad, S. (2021). Effect of Berberis vulgaris L. root extract on ifosfamide-induced in vivo toxicity et in vitro cytotoxicity. *Scientific reports*, 11(1), 1708.

Imakata, Y., Sugama, J., Ichihashi, S., Oohashi, F., Kobayashi, M., et Oe, M. (2023). Characteristics of Developmental et Healing Process of Docetaxel-Induced Lower Limb Edema in Patients with Stage IV Breast Cancer: A Case Series. *Palliative Medicine Reports*, 4(1), 49-55.

Imran, M., Saleem, S., Chaudhuri, A., Ali, J., et Baboota, S. (2020). Docetaxel: An update on its molecular mechanisms, therapeutic trajectory et nanotechnology in the treatment of breast, lung et prostate cancer. *Journal of Drug Delivery Science et Technology*, 60, 101959.

Ioana, N., Viorica, I., Diana-Carolina, I LI E Ş., et Valeria, RĂDULESCU. (2013). Preliminary research regarding the therapeutic uses of Urtica dioica l note ii. The dynamics of accumulation of total phenolic compounds et ascorbic acid. *Farmacia*, 61(2), 276-283.

J

Jaiswal, V., et Lee, H. J. (2022). Antioxidant Activity of Urtica dioica: An Important Property Contributing to Multiple Biological Activities. *Antioxidants*, 11(12), 2494.

Jakubczyk, K., Łukomska, A., Baranowska-Bosiacka, I., Goschorska, M., Dec, K., Wolska, J., et Chlubek, D. (2018). The influence of extracts from the seeds of the common nettle (*Urtica dioica* L.) on the activity of antioxidative enzymes in macrophages incubated with sodium fluoride. *Fluoride*, 51(1), 65-76.

Jasim, S. A., Ali, S. A. J., Fadhil, O. Q., Rakhmatova, M. K., Kzar, H. H., Margiana, R., ... et Sultan, M. Q. (2023). Investigating the Effects of Hydro-alcoholic Urtica Dioica Extract et Retinoic Acid on Follicular Development: An Animal Study. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 37.

Jeannin et, T., Yung, L., Evon, P., Labonne, L., Ouagne, P., Lecourt, M., ... et Placet, V. (2020). Native stinging nettle (*Urtica dioica* L.) growing spontaneously under short rotation coppice for phytomanagement of trace element contaminated soils: Fibre yield, processability et quality. *Industrial crops et products*, 145, 111997.

Jiang, H., Zuo, J., Li, B., Chen, R., Luo, K., Xiang, X., ... et Gao, F. (2023). Drug-induced oxidative stress in cancer treatments: Angel or devil?. *Redox Biology*, 102754.

Joshi, B. C., Prakash, A., et Kalia, A. N. (2015). Hepatoprotective potential of antioxidant potent fraction from *Urtica dioica* Linn.(whole plant) in CCl₄ challenged rats. *Toxicology reports*, 2, 1101-1110.

Joshi, B. C., Prakash, A., et Kalia, A. N. (2015). Hepatoprotective potential of antioxidant potent fraction from *Urtica dioica* Linn.(whole plant) in CCl₄ challenged rats. *Toxicology reports*, 2, 1101-1110.

Juma, K. K., David, M. N., et Joseph, J. N. N. (2015). A review of the biochemical, hematological et histological modulations in acetaminophen induced hepatotoxicity et the potential of *Urtica Dioica* in the regeneration of the liver. *J. Drug Metab. Toxicol*, 6(3), 182.

K

Kanter, M., Meral, I., Dede, S., Cemek, M., Ozbek, H., Uygan, I., et Gunduz, H. (2003). Effets de *Nigella sativa* L. et *Urtica dioica* L. sur la peroxydation lipidique, les systèmes d'enzymes antioxydantes et certaines enzymes hépatiques chez des rats traités au CCl₄. *Journal of Veterinary Medicine Series A* , 50 (5), 264-268.

Kasouni, A. I., Chatzimitakos, T. G., Stalikas, C. D., Trangas, T., Papoudou-Bai, A., et Troganis, A. N. (2021). The unexplored wound healing activity of *urtica dioica* l. extract: an in vitro et in vivo study. *Molecules*, 26(20), 6248.

Kebsa, W., Hassiba, R., et Mesbah, L. (2014). Polyphenolic fraction of Algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells et mitochondria. *Pak J Pharm Sci*, 27(6), 1891-1897.

Keleş, R., Şen, A., Ertaş, B., Kayali, D., EKER, P., ŞENER, T. E., ... et Şener, G. Ö. K. S. E. L. (2020). The effects of *Urtica dioica* L. ethanolic extract against urinary calculi in rats. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(2), 205-217.

khare ,Vertika, Kushwaha, P., Verma, S., Gupta, A., Srivastava, S., et Rawat, A. K. S. (2012). Pharmacognostic evaluation et antioxidant activity of *Urtica dioica* L.

Kharkar, P. B., Talkar, S. S., et Patravale, V. B. (2020). An industrially viable technique for fabrication of docetaxel NLCs for oncotherapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, 119082.

Kim, H. R., et Han, M. A. (2018). Association between serum liver enzymes et metabolic syndrome in Korean adults. *International journal of environmental research et public health*, 15(8), 1658.

Kim, J. H., Shin, D. H., et Kim, J. S. (2018). Preparation, characterization, et pharmacokinetics of liposomal docetaxel for oral administration. *Archives of pharmacal research*, 41, 765-775.

Kim, S. T., Kyung, E. J., Suh, J. S., Lee, H. S., Lee, J. H., Chae, S. I., ... et Jeong, J. H. (2018). Phosphatidylcholine attenuated docetaxel-induced peripheral neurotoxicity in rats. *Drug et chemical toxicology*, 41(4), 476-485.

Koczkodaj, S., Przybył, J. L., Kosakowska, O., Węglarz, Z., and Bączek, K. B. (2023). Intraspecific variability of stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Molecules*, 28(3), 1505.

Koirala BK, S., Mural, T., et Zhu, F. (2022). Functional et structural diversity of insect Glutathione S-transferases in xenobiotic adaptation. *International Journal of Biological Sciences*, 18(15), 5713-5723.

Kong, T. H., Han, S. M., et Seo, Y. J. (2019). Chondritis of the ear after docetaxel–carboplatin chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(4), 975-979.

Kószegi, K., Békássy-Molnár, E., Koczka, N., Kerner, T. et Stefanovits-Bányai, É. (2020). Évolution de la teneur totale en polyphénols et de la capacité antioxydante de l'ortie (*Urtica dioica* L.) du printemps à l'automne. *Périodique Polytechnica Chemical Engineering*, 64 (4), 548-554.

Kus, T., Aktas, G., Kalender, M. E., Demiryurek, A. T., Ulasli, M., Oztuzcu, S., ... et Camci, C. (2016). Polymorphism of CYP3A4 et ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel et docetaxel. *OncoTargets et therapy*, 5073-5080.

Kushwah, V., Jain, D. K., Agrawal, A. K., et Jain, S. (2018). Improved antitumor efficacy et reduced toxicity of docetaxel using anacardic acid functionalized stealth liposomes. *Colloids et Surfaces B: Biointerfaces*, 172, 213-223.

Kütük, S. G., et Nazıroğlu, M. (2020). Selenium diminishes docetaxel-induced cell death, oxidative stress, et inflammation in the laryngotracheal epithelium of the mouse. *Biological trace element research*, 196(1), 184-194.

L

Lage, R., Cebro-Márquez, M., Rodríguez-Mañero, M., González-Juanatey, J. R., et Moscoso, I. (2019). Omentin protects H9c2 cells against docetaxel cardiotoxicity. *PLOS one*, 14(2), e0212782.

Lazhar, K. M., Oumelkheir, R., Rabab, Z., Amina, B., Ali, L., Saadia, H., et Ouarda, S. (2021). Phytochemical screening et identification of polyphenols, evaluation of the antioxidant et antibacterial activity of n-butanol extract of *Chrysanthemum fuscatum* Desf.

Lee, A. (2019). Glutathione S-transferases (GSTs) polymorphism et taxane (docetaxel) sensitivity in breast cancer. *Translational Cancer Research*, 8(4), 1016.

Li, H. B., Cheng, K. W., Wong, C. C., Fan, K. W., Chen, F., et Jiang, Y. (2007). Evaluation of antioxidant capacity et total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food chemistry*, 102(3), 771-776.

Li, L., Tang, F., Liu, H., Liu, T., Hao, N., Chen, D., ... et He, J. (2010). In vivo delivery of silica nanorattle encapsulated docetaxel for liver cancer therapy with low toxicity et high efficacy. *ACS nano*, 4(11), 6874-6882.

Li, M., Luo, Q., Tao, Y., Sun, X., et Liu, C. (2022). Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 3940.

Li, P., Li, S., Gu, H., Lu, Q., Jiang, W., Pei, X., ... et Hao, K. (2018). The exposure-effect-toxicity correlation of docetaxel et magnesium isoglycyrrhizinate in non-small cell lung tumor-bearing mice. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, 97, 1000-1010.

Li, S., Tan, H. Y., Wang, N., Zhang, Z. J., Lao, L., Wong, C. W., et Feng, Y. (2015). The role of oxidative stress et antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(11), 26087-26124.

Liao, J. C., Wei, Z. X., Ma, Z. P., Zhao, C., et Cai, D. Z. (2016). Evaluation of a root extract gel from *Urtica dioica* (Urticaceae) as analgesic et anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(4), 781-785.

Liu, Q., Lu, Y., Xiao, Y., Yuan, L., Hu, D., Hao, Y., ... et Qian, Z. (2021). Effects of docetaxel injection et docetaxel micelles on the intestinal barrier et intestinal microbiota. *Advanced Science*, 8(24), 2102952.

Liu, Y., Shi, Y., Han, R., Liu, C., Qin, X., Li, P., et Gu, R. (2023). Signaling pathways of oxidative stress response: the potential therapeutic targets in gastric cancer. *Frontiers in Immunology*, 14, 1139589.

Lopez-lutz, k., meda, B. A., et luck, B. (2008). Study of the Antioxidant Activity of Two Parts (Leaves et Roots) of a Methanolic Extract of *Urtica dioica* Test. *Journal of Drug Delivery et Therapeutics*, 12(3), 84-91.

Loshali, A., Joshi, B. C., Sundriyal, A., et Uniyal, S. (2021). Antiepileptic effects of antioxidant potent extract from *Urtica dioica* Linn. root on pentylenetetrazole et maximal electroshock induced seizure models. *Heliyon*, 7(2).

Lu, J., Guan, S., Luo, J., Yuan, J., Yan, J., Yang, C., et Tong, Q. (2023). Levels of oxidative stress in patients with neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: correlation with treatment response. *Frontiers in Oncology*, 13, 1192192.

M

Ma, Y., Lin, Q., Yang, Y., Liang, W., Salamone, S. J., Li, Y., ... et Zhang, L. (2020). Clinical pharmacokinetics et drug exposure-toxicity correlation study of docetaxel based chemotherapy in Chinese head et neck cancer patients. *Annals of Translational Medicine*, 8(5).

Magalhães, C. S. D., Takarada, J. E., Carvalho, N. C., Carvalho, D. D. C., de Etrade, F. L., Ferreira, E. B., ... et Azevedo, L. (2016). The Coffee Protective Effect on Catalase System in the Preneoplastic Induced Rat Liver. *Journal of Chemistry*, 2016.

Majedi, S., Abdulsattar Faraj, T., Jalal Ahmed, H., et HS Hussain, F. (2021). Un examen des structures biochimiques des métabolites d'*Urtica dioica* et de leurs effets pharmaceutiques. *Examen chimique et lettres*.

Malekirad, A. A., Mojtbaee, M., Faghih, M., Vaezi, G., et Abdollahi, M. (2012). Effects of the mixture of *Melissa officinalis* L., *Cinnamomum zeylanicum* et *Urtica dioica* on hepatic enzymes activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of pharmacology*, 8(3), 204-208.

- Mamoshina, P., Rodriguez, B., et Bueno-Orovio, A. (2021). Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell Reports Medicine*, 2(3), 100216.
- Manuprasad, A., Ganesan, P., Mahajan, V., Ganesan, T. S., Radhakrishnan, V., Dhanushkodi, M., et Sagar, T. G. (2019). Docetaxel-induced lung injury: An under-recognized complication of a commonly used chemotherapeutic agent. *Indian Journal of Medical et Paediatric Oncology*, 40(02), 208-211.
- Marklund, S., et Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol et a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3), 469-474.
- Mary, A. A., Cholan, P. K., Kesavaram, J., Tadepalli, A., et Victor, D. (2022). Exploring The Immunomodulatory Effects Of Various Phytochemicals in Dentistry-An Encapsulation. *Journal Of Pharmaceutical Negative Results*, 2469-2478.
- Matsui, A., Morise, M., Tanaka, I., Ozone, S., Matsuzawa, R., Koyama, J., ... et Hasegawa, Y. (2020). Primary Prophylaxis Indication for Docetaxel Induced Febrile Neutropenia in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 38(7), 424-430.
- Miao, H., Xu, J., Xu, D., Ma, X., Zhao, X., et Liu, L. (2019). Nociceptive behavior induced by chemotherapeutic paclitaxel et beneficial role of antioxidative pathways. *Physiological research*, 68(3), 491–500.
- Mikuła-Pietrasik, J., Witucka, A., Pakuła, M., Uruski, P., Begier-Krasińska, B., Niklas, A., ... et Książek, K. (2019). Comprehensive review on how platinum-et taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. *Cellular et Molecular Life Sciences*, 76, 681-697.
- Miliauskas, G., Venskutonis, P. R., et Van Beek, T. A. (2004). Screening of radical scavenging activity of some medicinal et aromatic plant extracts. *Food chemistry*, 85(2), 231-237.
- Mittra, I., Pal, K., Pancholi, N., Shaikh, A., Rane, B., Tidke, P., Kirolikar, S., Khare, N, K., Agrawal, K., Nagare, H., et Nair, N. K. (2017). Prevention of chemotherapy toxicity by agents that neutralize or degrade cell-free chromatin. *Annals of Oncology*, 28(9), 2119-2127.
- Mokrani Djellou k, Djelloul R, Zerniz, N et Hacini, N. PHYTOCHEMICAL STUDY ET EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT ET ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE METHANOLIC EXTRACT OF URTICA DIOICA. *Plant Archives* (09725210), 2022, vol. 22, no 2.
- Morales, F., Padilla, S., et Falconí, F. (2017). Medicinal plants used in traditional herbal medicine in the province of Chimborazo, Ecuador. *African Journal of Traditional, Complementary et Alternative Medicines*, 14(1), 10-15.
- Moreira, S. A., Silva, S., Costa, E., Pinto, S., Sarmiento, B., Saraiva, J. A., et Pintado, M. (2020). Effect of high hydrostatic pressure extraction on biological activities et phenolics composition of winter savory leaf extracts. *Antioxidants*, 9(9), 841.

Moukette, B. M., Pieme, C. A., Njimou, J. R., Biapa, C. P. N., Marco, B., and Ngogang, J. Y. (2015). In vitro antioxidant properties, free radicals scavenging activities of extracts and polyphenol composition of a non-timber forest product used as spice: *Monodora myristica*. *Biological Research*, 48, 1-17.

Moussouni, L., Besseboua, O., et Abdelhanine, A. Y. A. D. (2019). Anthelmintic activity of aqueous et ethanol extracts of *Urtica dioica* L. et *Myrtus communis* L. leaves on bovine digestive strongyles: in-vitro study. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(3), 273-283.

Mudd, T. W., et Guddati, A. K. (2021). Management of hepatotoxicity of chemotherapy et targeted agents. *American Journal of Cancer Research*, 11(7), 3461.

Muth, M., Ojara, F. W., Kloft, C., et Joerger, M. (2021). Role of TDM-based dose adjustments for taxane anticancer drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 87(2), 306-316.

Mutha, R. E., Tatiya, A. U., et Surana, S. J. (2021). Flavonoids as natural phenolic compounds et their role in therapeutics: An overview. *Future journal of pharmaceutical sciences*, 7, 1-13.

N

Nafeh, G., Abi Akl, M., Samarani, J., Bahous, R., Al Kari, G., Younes, M., ... et Rizk, S. (2023). *Urtica dioica* Leaf Infusion Enhances the Sensitivity of Triple-Negative Breast Cancer Cells to Cisplatin Treatment. *Pharmaceuticals*, 16(6), 780.

Nieuweboer, A. J., de Morrée, E. S., de Graan, A. J. M., Sparreboom, A., de Wit, R., et Mathijssen, R. H. (2015). Inter-patient variability in docetaxel pharmacokinetics: a review. *Cancer Treatment Reviews*, 41(7), 605-613.

Nisari, M., Kaymak, E., Ertekin, T., Ceylan, D., Inanc, N., et Ozdamar, S. (2019). Effects of paclitaxel on lipid peroxidation et antioxidant enzymes in tissues of mice bearing ehrlich solid tumor. *EJMI*, 3(4), 315-321.

O

Olszowy, M. (2019). What is responsible for antioxidant properties of polyphenolic compounds from plants?. *Plant Physiology and Biochemistry*, 144, 135-143.

Oguz, S., Kanter, M., Erboga, M., et Ibis, C. (2015). Protective effect of *Urtica dioica* on liver damage induced by biliary obstruction in rats. *Toxicology et Industrial Health*, 29(9), 838-845.

Ohkawa, H., Ohishi, N., et Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Oyaiz, M. (1986). Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese journal of nutrition et dietetics*, 44(6), 307-315.

Oyediran, K. O., Ilomuanya, M. O., Azubuike, C. P., et Nurudeen, L. (2022). A multiscale approach to targeted docetaxel formulations: combination therapy, nanotechnology, electrospinning et 3D printing—a review. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 167.

Özen, T., et Korkmaz, H. (2003). Modulatory effect of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) leaf extract on biotransformation enzyme systems, antioxidant enzymes, lactate dehydrogenase et lipid peroxidation in mice. *Phytomedicine*, 10(5), 405-415.

Ozkan, A., Yumrutas, O., Saygideger, S. D., et Kulak, M. (2011). Evaluation of antioxidant activities et phenolic contents of some edible et medicinal plants from Turkey's flora. *Advances in Environmental Biology*, 231-237.

Özkol, H., Musa, D., Tuluce, Y., et Koyuncu, I. (2012). Ameliorative influence of *Urtica dioica* L against cisplatin-induced toxicity in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Drug et chemical toxicology*, 35(3), 251-257.

P

Padmavathi, R., et Annapurna, A. (2022). Anti-oxidant et anti-inflammatory effects of against cerebral ischemia-*Urtica dioica* reperfusion injury in rats. *Asian Journal of Pharmacy et Pharmacology*, 8(1), 1-8.

Patil, K. S., Hajare, A. A., Manjappa, A. S., More, H. N., et Disouza, J. I. (2021). Design, development, in silico et in vitro characterization of Docetaxel-loaded TPGS/Pluronic F 108 mixed micelles for improved cancer treatment. *Journal of Drug Delivery Science et Technology*, 65, 102685.

Perez-Martinez, M., Caemmerer, B., De Peña, M. P., Cid, C., et Kroh, L. W. (2010). Influence of brewing method et acidity regulators on the antioxidant capacity of coffee brews. *Journal of agricultural et food chemistry*, 58(5), 2958-2965.

Pétronille, R., Bernard, D., Victoire, V., Thomas, F., Jérôme, C., Gérard, P., ... et Maxime, A. (2020). Comparative analysis of docetaxel: physical et chemical characterisation of Taxotère® et generics. *European Journal of Cancer*, 135, 183-191

Pieniążek, A., Czepas, J., Piasecka-Zelga, J., Gwoździński, K., et Koceva-Chyła, A. (2013). Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel et docetaxel. *Advances in medical sciences*, 58(1), 104-111.

Pond, G. R., Berry, W. R., Galsky, M. D., Wood, B. A., Leopold, L., et Sonpavde, G. (2012). Neutropenia as a potential pharmacodynamic marker for docetaxel-based chemotherapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 10(4), 239-245.

Poon, D. M., Chan, K., Chan, T. W., Ng, B., Siu, S., Ng, J., et Hong Kong Society of Uro-Oncology (HKSUO). (2021). Prevention of docetaxel-associated febrile neutropenia with primary granulocyte colony-stimulating factor in Chinese metastatic hormone-sensitive et

castration-resistant prostate cancer patients. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 17, 39-47.

Pourmorad, F., Hosseinimehr, S. J., et Shahabimajd, N. (2006). Antioxidant activity, phenol et flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. *African journal of biotechnology*, 5(11).

Powell, N. R., Shugg, T., Ly, R. C., Albany, C., Radovich, M., Schneider, B. P., et Skaar, T. C. (2022). Life-Threatening Docetaxel Toxicity in a Patient With Reduced-Function CYP3A Variants: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, 11, 5705.

Puiss et, F., Alexetre, J., Treluyer, J. M., Raoul, V., Roche, H., Goldwasser, F., et Chatelut, E. (2007). Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity. *British journal of cancer*, 97(3), 290-296.

Q

Qu, B., Xing, R., Wang, H., Chen, X., Ge, Q., Peng, D., et Wang, G. (2017). Multiple effects of magnesium isoglycyrrhizinate on the disposition of docetaxel in docetaxel-induced liver injury. *Xenobiotica*, 47(4), 290-296.

R

Rani, S., et Bhatia, D. (2021). A Literature Review on *Urtica dioica*: An Ordinary Creature with Extraordinary Features.

Rawat, G., Bameta, A., et Gaur, A. K. (2020). *Urtica dioica* (Stinging Nettle): A Pharmacologically Important Medicinal Plant Species of Himalayan Region. *International Research Journal of Pure et Applied Chemistry*, 21(17), 49-58.

Razzaghdoust, A., Mofid, B., et Peyghambarlou, P. (2020). Predictors of chemotherapy-induced severe anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 28, 155-161.

Remesh, A. (2012). Toxicities of anticancer drugs et its management. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol*, 1(2), 2319-2003.

Repajić, M., Cegledi, E., Zorić, Z., Pedisić, S., Elez Garofulić, I., Radman, S., ... et Dragović-Uzelac, V. (2021). Bioactive compounds in wild nettle (*Urtica dioica* L.) leaves et stalks: Polyphenols et pigments upon seasonal et habitat variations. *Foods*, 10(1), 190.

Riehemann, K., Behnke, B., et Schulze-Osthoff, K. (1999). Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF- κ B. *FEBS letters*, 442(1), 89-94.

Rizzo, M. (2021). Mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer: The key role played by miRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1875(1), 188481.

S

- Said, AAH, El Otmani, IS, Derfoufi, S., et Benmoussa, A. (2016). Highlighting the nutritional et therapeutic potential of stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Hegel*, 3 (3), 280-292.
- Salahshoor, M. R., Roshankhah, S., et Jalili, C. (2019). Antioxidative properties of *Thymus vulgaris* on liver rats induced by paclitaxel. *Pharmacognosy Research*, 11(3).
- Salmi, D., Riou, C., Issawi, M., Titouche, Y., Ambrosini, V., Smail-Saadoun, N., et Houali, K. (2021). Antibacterial et antioxidant activities of endophytic fungi et nettle (*Urtica dioica* L.) leaves as their host. *Cellular et Molecular Biology*, 67(3), 204-211.
- Saoudi, M., Rahmouni, F., El Aroui, M., Boudaya, M., Jamoussi, K., Kallel, C., et El Feki, A. Ameliorative Effects of *Urtica dioica* Aqueous Extract against Hepatotoxicity et Nephrotoxicity Induced by Insecticide Mixture in Adult Male Rats.
- Sarma Katak, M., Murugamani, V., Rajkumari, A., Singh Mehra, P., Awasthi, D., et Shankar Yadav, R. (2012). Antioxidant, hepatoprotective, et anthelmintic activities of methanol extract of *Urtica dioica* L. leaves. *Pharmaceutical Crops*, 3(1).
- Sehari, M., Kouadria, M., Amirat, M., Sehari, N., et Hassani, A. (2020). Phytochemistry et antifungal activity of plant extracts from Nettle (*Urtica dioica* L.). *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(1), 1-6.
- Sehitoglu, M. H., Han, H., Kalin, P., Gülçin, İ., Ozkan, A., et Aboul-Enein, H. Y. (2015). Pistachio (*Pistacia vera* L.) gum: A potent inhibitor of reactive oxygen species. *Journal of Enzyme Inhibition et Medicinal Chemistry*, 30(2), 264-269.
- Semalty, M., Adhikari, L., Semwal, D., Chauhan, A., Mishra, A., Kotiyal, R., et Semalty, A. (2017). A comprehensive review on phytochemistry et pharmacological effects of stinging nettle (*Urtica dioica*). *Current Traditional Medicine*, 3(3), 156-167.
- Shabir, S., Yousuf, S., Singh, S. K., Vamanu, E., et Singh, M. P. (2022). Ethnopharmacological effects of *Urtica dioica*, *Matricaria chamomilla*, et *Murraya koenigii* on rotenone-exposed *D. melanogaster*: an attenuation of cellular, biochemical, et organismal markers. *Antioxidants*, 11(8), 1623.
- Shahi, F., Vafaezadeh, F., Ansarinejad, N., Ahmadi, A., Shahriari-Ahmadi, A., Ghazizadeh, A., ... et Anjidani, N. (2022). A Post-Marketing Surveillance Study to Evaluate the Safety Profile of Alvotere®(Docetaxel) in Iranian Patients Diagnosed with Different Types of Cancers Receiving Chemotherapy. *Current Therapeutic Research*, 96, 100659.
- Šic Žlabur, J., Radman, S., Opačić, N., Rašić, A., Dujmović, M., Brnčić, M., ... et Voća, S. (2022). Application of ultrasound as clean technology for extraction of specialized metabolites from stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Frontiers in Nutrition*, 684.
- Sidaoui, F., Belghith, S. I., Barth, D., Trabelsi-Ayadi, M., et Cherif, J. K. (2015). Study of Tunisian nettle leaves (*Urtica dioica* L.): mineral composition et antioxidant capacity of their extracts obtained by maceration et supercritical fluid extraction. *International Journal of Pharmacognosy et Phytochemical Research*, 7(4), 707-713.

Singh, M., et Sengar, B. (2021). *Urtica dioica* L.(Stinging Nettle): Morphological, phytochemical, cultivation practices et biological potential: A review. *Int. J. Pharamco. Phytochem. Res*, 13, 1-7.

Singh, P., Nayernama, A., Christopher Jones, S., Amiri Kordestani, L., Fedenko, K., Prowell, T., et Bersoff-Matcha, S. J. (2020). Fatal neutropenic enterocolitis associated with docetaxel use: A review of cases reported to the United States Food et Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(4), 923-928.

Singla, C., Ali, M., Sultana, S., et Mir, S. R. ISOLATION OF CHEMICAL CONSTITUENTS ET EVALUATION OF ANTIDETRUFF ACTIVITY OF THE LEAVES OF URTICA DIOICA L.

Siouda., W., Sehari, N., Slama, K., Kirouani, A., et ABDENNOUR, C.(2022).TOTAL PHENOLIC, FLAVONOID ET TANNIN CONTENTS ET ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF EXTRACTS OF URTICA DIOICA L. BY DIFFERENT EXTRACTION TECHNIQUES. *Natural Resources et Sustainable Development*, 12(1):113-128.

Sirivibulkovit, K., Nouanthavong, S., et Sameenoi, Y. (2018). based DPPH assay for antioxidant activity analysis. *Analytical sciences*, 34(7), 795-800.

Stanojević, L. P., Stanković, M. Z., Cvetković, D. J., Cakić, M. D., Ilić, D. P., Nikolić, V. D., et Stanojević, J. S. (2016). The effect of extraction techniques on yield, extraction kinetics, et antioxidant activity of aqueous-methanolic extracts from nettle (*Urtica dioica* L.) leaves. *Separation Science et Technology*, 51(11), 1817-1829.

Stranieri, C., Guzzo, F., Gambini, S., Cominacini, L., and Fratta Pasini, A. M. (2022). Intracellular polyphenol wine metabolites oppose oxidative stress and upregulate Nrf2/ARE pathway. *Antioxidants*, 11(10), 2055.

Su, X. (2022). Lipid Peroxidation: Types et its Determination. *Oxidants et Antioxydants in Medical Science*, 11(6).

Subba, S., et Pradhan, K. (2022). A comprehensive review on common plants with remarkable medicinal properties: *Urtica dioica*. *Journal of Medicinal Plants*, 10(6), 87-91.

Sultana, B., Anwar, F., et Ashraf, M. (2009). Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts. *Molecules*, 14(6), 2167-2180.

Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, SM, Merghany, RM, ... et Cho, WC (2022). Produits phytochimiques dérivés de l'urtica dioica pour des applications pharmacologiques et thérapeutiques. *Médecine complémentaire et alternative fondée sur des données probantes* , 2022 .

T

Tang, N., Liu, J., Chen, B., Zhang, Y., Yu, M., Cai, Z. et Chen, H. (2017). Effets de la communication intercellulaire par jonction lacunaire sur la cytotoxicité induite par le docétaxel dans les hépatocytes de rat. *Rapports de médecine moléculaire*, 15 (5), 2689-2694.

Tarasevičienė, Ž., Vitkauskaitė, M., Paulauskienė, A., et Černiauskienė, J. (2023). Wild Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.) Leaves et Roots Chemical Composition et Phenols Extraction. *Plants*, 12(2), 309.

Telo, S., Halifeoglu, I., et Ozercan, I. H. (2017). Effects of stinging nettle (*Urtica Dioica* L.) on antioxidant enzyme activities in Rat Model of mammary glet cancer. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(Suppl), 164.

Tonra, J. R., Lloyd, G. K., Mohanlal, R., et Huang, L. (2020). Plinabulin ameliorates neutropenia induced by multiple chemotherapies through a mechanism distinct from G-CSF therapies. *Cancer Chemotherapy et Pharmacology*, 85, 461-468.

Tsuji, K., Kito, Y., Miyajima, S., Yonezawa, M., Kubo, A., Ushijima, K., et Doyama, H. (2021). Docetaxel-induced fluid retention during adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 14, 84-87.

U

Uğur, Y., et Güzel, A. (2023). Determination of phytochemical content by LC-MS/MS, investigation of antioxidant capacity, et enzyme inhibition effects of nettle (*Urtica dioica*). *European Review for Medical et Pharmacological Sciences*, 27(5).

Uyar, A., Yener, Z. et Dogan, A. (2016). Effets protecteurs de l'extrait de graines d'*Urtica dioica* dans l'aflatoxicose : découvertes histopathologiques et biochimiques. *Science avicole britannique* , 57 (2), 235-245.

V

Vaish, S., Gupta, D., Mehrotra, R., Mehrotra, S., et Basantani, M. K. (2020). Glutathione S-transferase: A versatile protein family. *3 Biotech*, 10, 1-19.

Vajic, U. J., Grujic-Milanovic, J., Miloradovic, Z., Jovovic, D., Ivanov, M., Karanovic, D., ... et Mihailovic-Stanojevic, N. (2018). *Urtica dioica* L. leaf extract modulates blood pressure et oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine*, 46, 39-45.

van Eijk, M., Pluim, D., Dorlo, T. P., Marchetti, S., Huitema, A. D., et Beijnen, J. H. (2021). Investigating the influence of relevant pharmacogenetic variants on the pharmacokinetics et pharmacodynamics of orally administered docetaxel combined with ritonavir. *The Pharmacogenomics Journal*, 21(3), 336-345.

Villaño, D., Fernández-Pachón, M. S., Moyá, M. L., Troncoso, A. M., and García-Parrilla, M. C. (2007). Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta*, 71(1), 230-235.

Villanueva-Paz, M., Morán, L., López-Alcántara, N., Freixo, C., Etrade, R. J., Lucena, M. I., et Cubero, F. J. (2021). Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. *Antioxidants*, 10(3), 390.

Viotti, C., Albrecht, K., Amaducci, S., Bardos, P., Bertheau, C., Blaudez, D., ... et Chalot, M. (2022). Nettle, a long-known fiber plant with new perspectives. *Materials*, 15(12), 4288.

W

Wan, C., Yu, Y., Zhou, S., Liu, W., Tian, S., et Cao, S. (2011). Antioxidant activity et free radical-scavenging capacity of *Gynura divaricata* leaf extracts at different temperatures. *Pharmacognosy magazine*, 7(25), 40.

Wang, Z., Liang, X., Yu, J., Zheng, X., Zhu, Y., Yan, Y., ... et Lysterly, H. K. (2012). Non-genetic risk factors et predicting efficacy for docetaxel–drug-induced liver injury among metastatic breast cancer patients. *Journal of Gastroenterology et Hepatology*, 27(8), 1348-1352.

Wei, J., Zhang, Y., Li, Z., Li, X., et Zhao, C. (2022). Docetaxel population pharmacokinetic modelling et simulation in Chinese cancer patients. *Annals of Translational Medicine*, 10(12).

Weston, L. A., et Mathesius, U. (2013). Flavonoids: their structure, biosynthesis et role in the rhizosphere, including allelopathy. *Journal of chemical ecology*, 39, 283-297.

Wongsaengsak, S., Quirch, M., Ball, S., Sultan, A., Jahan, N., Elmassry, M., et Rehman, S. (2021). Docetaxel-induced acute myositis: a case report with review of literature. *Journal of Chemotherapy*, 33(2), 116-121.

Yardımcı, A., Kucukler, S., Özdemir, S., Çomaklı, S., Caglayan, C., Ketemir, F. M., et Çelik, H. (2021). Silymarin alleviates docetaxel-induced central et peripheral neurotoxicity by reducing oxidative stress, inflammation et apoptosis in rats. *Gene*, 769, 145239.

Yener, Z., Celik, I., Ilhan, F., et Bal, R. (2009). Effects of *Urtica dioica* L. seed on lipid peroxidation, antioxidants et liver pathology in aflatoxin-induced tissue injury in rats. *Food et Chemical Toxicology*, 47(2), 418-424.

Yıldızhan, K., Demirtaş, Ö. C., Uyar, A., Huyut, Z., Çakır, T., Keleş, Ö. F., et Yener, Z. (2020). Protective effects of *Urtica dioica* L. seed extract on liver tissue injury et antioxidant capacity in irradiated rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56.

Yin, B., Lu, P., Liang, J., Zhang, W., Xin, M., Pei, K., et Li, Y. (2019). The ABCB1 3435C> T polymorphism influences docetaxel transportation in ovarian cancer. *Journal of International Medical Research*, 47(10), 5256-5269.

Z

Zehraw, H. M., Taleb, Z. M. M., Mukhlif, B., et Al-Jabbar, S. A. (2019). Extraction et evaluation the activity of *Urtica dioica* as bleeding stop material. *Iraqi journal of biotechnology*, 18(2).

Zhang, E., Xing, R., Liu, S., et Li, P. (2019). Current advances in development of new docetaxel formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(3), 301-312.

Zouari Bouassida, K., Bardaa, S., Khimiri, M., Rebaï, T., Tounsi, S., Jlaiel, L., et Trigui, M. (2017). Exploring the *Urtica dioica* leaves hemostatic et wound-healing potential. *BioMed Research International*, 2017.

Résumé :

Le but de ce travail est d'abord d'essayer d'élucider le mécanisme d'action de l'hépatotoxicité du docétaxel, un anticancéreux de la famille des taxanes, en étudiant le rôle du stress oxydant dans cette toxicité, d'évaluer l'effet antioxydant *in vitro* de l'extrait hydro-éthanolique d'*Urtica dioïca* L. et d'étudier l'effet hépatoprotecteur de cet extrait contre la toxicité du docétaxel. Les résultats ont montré que le docétaxel (2 mg/kg) induit une hépatotoxicité caractérisée par une modification histologique du tissu hépatique, une augmentation des taux d'AST et d'ALT et une induction du stress oxydant par diminution de l'activité de la SOD, la CAT et la GST, diminution des taux du GSH et augmentation des taux du MDA. Il induit également une neutropénie. Nous avons également montré que l'extrait hydro-éthanolique d'*U. dioïca* est riche en composés polyphénoliques et possède une activité antioxydante remarquable par son pouvoir de piégeage des radicaux DPPH[•] et ABTS^{•+} et son pouvoir réducteur élevé. Cet extrait prévient contre la neutropénie et possède un effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par le docétaxel en protégeant le tissu hépatique contre le stress oxydant à travers la restauration des taux cytosoliques du GSH, la préservation des activités enzymatiques des enzymes antioxydantes endogènes et l'inhibition de la peroxydation lipidique. Cette protection est confirmée par la réduction des taux d'AST et ALT et la restauration du tissu hépatique. Ces résultats confirment la présence d'un effet hépatoprotecteur d'*U. dioïca* par un effet antioxydant. **Mots clés :** *Urtica dioïca* L., Extrait hydro-éthanolique, docétaxel, hépatotoxicité, stress oxydant.

Abstract:

The purpose of this work is first, to try to elucidate the mechanism of action of the hepatotoxicity of docetaxel, an anticancer of the taxane family by studying the role of oxidative stress in this toxicity, to evaluate the antioxidant effect of the hydro-ethanolic extract of *Urtica dioïca* L. *in vitro* and to study the hepatoprotective effect of this extract against the toxicity of docetaxel. The results showed that docetaxel (2 mg/kg) induces hepatotoxicity characterized by histological changes in liver tissue, increased AST and ALT levels and induction of oxidative stress by decreasing SOD, CAT and GST activities, decreasing GSH levels and increasing MDA levels. It also induces neutropenia. We also showed that the hydro-ethanolic extract of *U. dioïca* is rich in polyphenolic compounds and has remarkable antioxidant activity due to its scavenge effect of DPPH[•] and ABTS^{•+} radicals and its high reducing power. This extract prevents against neutropenia and has a protective effect against hepatotoxicity induced by docetaxel by protecting hepatic tissue against oxidative stress through the restoration of cytosolic levels of GSH, the preservation of enzymatic activities of endogenous antioxidant enzymes and inhibition of lipid peroxidation. This protection is confirmed by the reduction of AST and ALT levels and the restoration of hepatic tissue. These results confirm the presence of a hepatoprotective effect of *U. dioïca* by an antioxidant effect. **Key words:** *Urtica dioïca* L., hydro-ethanolic extract, docetaxel, hepatotoxicity, oxidative stress.

ملخص:

الغرض من هذا العمل هو أولاً محاولة توضيح آلية عمل السمية الكبدية للدوسيتاكسيل وهو دواء مضاد للسرطان من عائلة التاكسين وذلك من خلال دراسة دور الإجهاد التأكسدي في هذه السمية، تقييم التأثير ضد التأكسدي للمستخلص الهيدروإيثانولي لنبات الحريق في المختبر و دراسة التأثير الوقائي للكبد لهذا المستخلص ضد سمية الدوسيتاكسيل. أظهرت النتائج أن الدوسيتاكسيل (2 ملجم/كجم) يسبب سمية كبدية تتميز بالتغيرات النسيجية في أنسجة الكبد وزيادة مستويات ALT و AST ويسبب الإجهاد التأكسدي عن طريق تقليل نشاط SOD، CAT، GST، انخفاض مستويات GSH وزيادة مستويات MDA كما أنه يؤدي إلى تخفيض عدد الكريات الدموية البيضاء. لقد أظهرنا أيضاً أن المستخلص الهيدروإيثانولي لنبات الحريق غني بمركبات البوليفينول وله نشاط مضاد للأكسدة من خلال قدرته على إزالة جذور DPPH[•] و ABTS^{•+} وقدرته العالية على الإرجاع. هذا المستخلص يحمي أيضاً من قلة انخفاض عدد الكريات الدموية البيضاء وله تأثير وقائي ضد السمية الكبدية التي يسببها الدوسيتاكسيل عن طريق حماية الأنسجة الكبدية من الإجهاد التأكسدي من خلال الحفاظ على المستويات الخلوية من GSH والحفاظ على الأنشطة الأنزيمية للأنزيمات المضادة للأكسدة وتثبيت أكسدة الدهون، ويتم تأكيد هذه الحماية من خلال انخفاض مستويات AST و ALT والحفاظ على أنسجة الكبد. تؤكد هذه النتائج وجود تأثير وقائي ومحافظ لأنسجة الكبد لنبات الحريق من خلال نشاطه المضاد للأكسدة. **الكلمات المفتاحية:** نبات الحريق، مستخلص الهيدرو إيثانول، دوسيتاكسيل، سمية كبدية، إجهاد تأكسدي.