



HAL
open science

Intérêts thérapeutiques des racines d'urtica dioica dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Chloé Bergot

► **To cite this version:**

Chloé Bergot. Intérêts thérapeutiques des racines d'urtica dioica dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02888710

HAL Id: dumas-02888710

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02888710>

Submitted on 3 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 octobre 2019

par

Chloé BERGOT

**INTERÊTS THERAPEUTIQUES DES RACINES D'URTICA
DIOICA DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE
BEGNINE DE LA PROSTATE**

JURY :

Président : Monsieur Jean-Marc Chillon, Professeur en pharmacologie et Doyen
Faculté de Pharmacie d'Amiens

Membres : Monsieur Roland Molinié, Maître de conférences en pharmacognosie
Faculté de Pharmacie d'Amiens
Madame Lucie Griffon, Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je remercie mon Directeur de thèse, Monsieur Roland Molinié, maître de conférences en pharmacognosie, Université Picardie Jules Verne, UFR pharmacie, d'avoir accepté de m'encadrer dans l'exercice de cette thèse. Ces conseils et son aide m'ont été très précieux et je le remercie très sincèrement d'avoir su m'orienter, me donner confiance, et d'avoir partagé son savoir-faire.

Merci à Monsieur Chillon, Doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens, Professeur en pharmacologie, d'avoir accepté d'être mon Président de thèse. Je le sais très occupé donc je le remercie très sincèrement d'avoir accepté si gentiment, de bien vouloir faire partie de mon jury.

Un grand merci aussi à Mme Lucie Griffon, pharmacien titulaire à Formerie, d'avoir accepté très rapidement de faire partie de mon jury et de s'être arrangé pendant ses vacances pour en faire partie.

Parmi mes proches, je tenais à remercier tout particulièrement ma maman, Véronique Bergot, qui n'a cessé de croire en moi, et qui m'a toujours entourée du mieux qu'elle le pouvait, malgré les étapes de la vie. Son aide m'a été précieuse. Je n'oublie cependant pas, bien sûr, mon conjoint, Yann Lietard et mes enfants, Malo et Arthur, qui par leur amour et leurs sourires, me redonnent le moral à chaque instant. Merci aussi à tous mes amis, pour leur écoute, leur réconfort et leur humour, cette dérision qui est bien utile dans certaines situations !

Je tenais à dédier cette thèse à trois personnes qui ont énormément comptées pour moi. A mon papa, Hervé Bergot, à mon oncle, Philippe Plumecoq, celui qui m'a donné l'envie de faire pharmacie, et à mon grand-père, Michel Bergot. Trois personnes qui font partie de moi, qui m'ont aidée à me construire, et qui, elles aussi, croyaient en moi.

Sommaire

Sommaire.....	1
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	4
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	8
Partie I : Généralités.....	9
1. Etymologie / classification systématique de <i>Urtica dioica</i>	10
2. Histoire alimentaire de la Grande ortie.....	11
3. Histoire thérapeutique de l'Ortie.....	12
Partie II : La Grande Ortie.....	15
1. Description générale de la plante.....	16
1.1) Parties aériennes.....	17
1.2) Organes reproducteurs.....	19
1.3) Organes souterrains.....	20
2. Composition chimique.....	24
2.1) Molécules présentes dans les organes souterrains.....	24
2.2) Composition des différents extraits détaillés dans les études ci-après.....	29
2.3) Utilisation traditionnelle des racines d' <i>Urtica dioica</i>	30
Partie III : Utilisation des racines d' <i>Urtica dioica</i> dans l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate.....	32
1. Qu'est-ce que l'HBP?.....	33
2. Etudes pharmacologiques réalisées sur les racines d'Ortie.....	38
2.1) Action sur l'aromatase.....	38
2.2) Action sur la protéine de transport SHBG.....	39
2.3) Action sur la croissance cellulaire et la taille de la prostate.....	41
2.4) Action sur la 5 α - réductase.....	45
2.5) Effet anti-inflammatoire dans l'HBP.....	46
2.6) Rôle immunomodulateur dans l'HBP.....	47

3. Etudes cliniques associant les racines <i>d'Urtica dioica</i> à d'autres composants et visant à étudier l'amélioration des symptômes liés à l'HBP.....	48
Partie IV : Conseils à l'officine et compléments alimentaires disponibles à base de racines d'ortie.....	53
1. Description de la drogue.....	54
2. Formes d'utilisation.....	55
3. Exemple de compléments alimentaires disponibles à base de racines <i>d'Urtica dioica</i> , dans le traitement de l'HBP et conseils associés.....	56
Conclusion.....	62
Bibliographie.....	64
Annexes.....	80

Liste des figures

Figure 1 : *Urtica dioica* dans son global

Figure 2 : feuilles d'*Urtica dioica*

Figure 3 : tige *Urtica dioica*

Figure 4 : long poil urticant ou trichome

Figure 5 : racine d'ortie

Figure 6 : inflorescence mâle

Figure 7 : pied mâle *Urtica dioica*

Figure 8 : inflorescence pied femelle

Figure 9 : pied femelle *Urtica dioica*

Figure 10 : fruit de *Urtica dioica* ou akène

Figure 11 : vue schématique du complexe tétraédrique UDA

Figure 12 : actions possibles des extraits de racines d'ortie

Figure 13 : relation entre apparition HBP et âge

Figure 14 : comparaison prostate normale et HBP avec ses conséquences sur le jet urinaire.

Figure 15 : fragments de racines d'ortie

Figure 16 : granions prostate

Figure 17 : gélules de Prostasecura

Figure 18 : Prostaregul®

Liste des tableaux

Tableau 1 : détail des quatre stades de l'HBP selon les symptômes

Tableau 2 : liste des compléments alimentaires à base de racines d'*Urtica dioica* seul avec leurs compositions et leurs posologies

Tableau 3 : liste des compléments alimentaires à base de racines d'*Urtica dioica* en association avec leurs compositions et leurs posologies

Abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Adénosine Di-Nucléotide

ADP : Adénosine diphosphate

AFFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AG : Acide Gras

Ag : antigène

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturés

AI : Anti- Inflammatoire

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ATP : Adénosine Tri Phosphate

Ca :calcium

càs : cuillère à soupe

càc : cuillère à café

CI : Concentration Inhibitrice

cl : centilitre

CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité

CML : Cellule Musculaire Lisse

Con-A : Concavalline A

COX : cyclooxygénase

CRP : Protéine C Réactive

Cu : cuivre

DDD : Defined Daily Dose (Dose Définie Journalière)

DHT : Di- Hydro Testostérone

DL : Dose Létale

EAO : Extrait Aqueux d’Ortie

EGF : Epithelial Growth Factor

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ex :exemple

Fe : fer

g : gramme

H : Hydrogène

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

HLE : Human Leucocyte Elastase

H₂O : eau

5HT : sérotonine

IDS : Incompletely Defined Substances

Ig : Immunoglobuline

IκB : Inhibitor Kappa-B

IL : interleukine

IPSS : International Prostate Symptom Score

IV : Intraveineuse

JC : Jésus Christ

JO : Journal Officiel

K : potassium

kcal : kilocalorie

LB : Lymphocyte B

LTB₄ : lymphocyte T B₄

LT : leucotriène

MEC : Matrice Extra Cellulaire

mg : milligramme

Mn : manganèse

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène

NfκB : Nuclear Factor Kappa B

NFS : Numération Formule Sanguine

NO₃⁻ : ion nitrate

O₂ : Oxygène

P : phosphore

PG : prostaglandine

pH : potentiel Hydrogène
PSA : Antigène Prostatique Spécifique
SC : Sous- Cutanée
SHBG : Sex Hormon Binding Protein
Si : silicium
SU : Sous-Unité
TC : Tissu Conjonctif
TG : Triglycéride
TNF : Tumor Necrosis Factor
TXA2 : tromboxane A2
UDA : *Urtica Dioica* Agglutinin
UI : Unité Internationale
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
Vit C : vitamine C
VO : Voie Orale
Zn : zinc

Introduction

Urtica dioica ou « la grande ortie », la « mal-aimée », cette mauvaise herbe envahissante provoquant des piqûres insupportables...voilà ce que nous pensons tous sur l'ortie en premier lieu ! Certaines de ses caractéristiques physiques et biologiques font d'elle une source incontestable de vertus extraordinaires, magiques et inégalées.

Regardons en arrière...nos ancêtres l'utilisaient déjà dans de nombreux domaines et cela est un signe incontestable de richesses ! une des premières utilisations de l'ortie a été le domaine textile : des égyptologues de terrain ont retrouvé dans le coton entourant les momies, des fibres d'ortie. Elle est arrivée très tôt aussi dans le domaine alimentaire et agricole (ce dernier, en plus du domaine textile, ne sera traité dans cette thèse). En ce qui concerne le domaine médical, certains lui reconnaissent des vertus, alors que d'autres, comme beaucoup de scientifiques, émettent des réserves. Heureusement l'ortie a des défenseurs comme Victor Hugo qui lui a consacré un poème dans « les contemplations » et vante son utilité dans le domaine agricole dans « les misérables ». Qualifiée de plante rudérale, elle est notre mémoire : elle suit l'homme partout où il va ! Partout où nous provoquons une accumulation de matières organiques, elle s'installe. Bioindicatrice des sols riches en potassium, sodium, phosphore, elle indique aussi les endroits riches en matières fériques. Nous l'appelons plante dépolluante car elle capte et transforme les métaux lourds dits polluants. En plus de l'environnement, elle rend service aussi au monde animal. Avec ses qualités intrinsèques incontestables, *Urtica dioica* abrite tout un monde animal ; on peut appeler cela : le « petit monde secret » d'*Urtica dioica* !

Et si nous nous projetons, de nombreuses avancées thérapeutiques sont en cours concernant *Urtica Dioica*, lui attribuant un rôle certain dans l'aide à traiter certains symptômes, notamment l'Hypertrophie Bénigne de la Prostate, comme nous le détaillerons dans cette thèse. Les racines sont inscrites à la pharmacopée allemande mais pas encore à la pharmacopée française, de nombreuses recherches étant encore en cours. A l'heure actuelle, si un conseil est à donner en phytothérapie, il est principalement orienté sur l'utilisation des pépins de courge, ayant une action déjà bien prouvée. Nous espérons que cette thèse nous permettra de part, les résultats des différentes études, d'établir un constat sur le rôle des racines d'*Urtica dioica* dans le traitement de l'HBP, en examinant par ailleurs la place et le rôle de tel ou tel constituant des racines. Voici le but de notre étude même s'il convient de rester prudent, la méthodologie restant très imprécise concernant les extraits.

Partie I : Généralités

Cette partie aura pour but de classer *Urtica dioica* dans le règne végétal, et de montrer que physiquement, *Urtica dioica* a de faux amis, avec des propriétés très différentes, mais qui à vue d'œil sont à peine distinguables. Nous comprendrons aussi à travers cette partie générale que *Urtica dioica* a séduit depuis la nuit des temps, en raison d' une richesse culinaire mais aussi thérapeutique, même si à cette époque, aucune étude n'était en cours, mais que l'utilisation de son global servait à soigner de nombreux maux.

1. Etymologie, classification systématique

La grande ortie : *Urtica dioica*, est une plante bien connue de tous depuis des milliers d'années. Le nom URTICA, qui nommait la plante dans l'Antiquité, vient du latin « urere » qui veut dire « brûler ». Ainsi, tous les mots dérivant d'*urtica* : urticant, urtication, urticaire, s'utilisent pour les espèces dont les démangeaisons sont similaires à celles provoquées par les piqûres d'ortie. La plante a donc donné son nom à cette grande famille : les Urticacées (Tabary, 2004), qui regroupe 45 genres. Parmi eux, le genre *Urtica*, qui est le seul à avoir hérité de terribles piquants urticants. *Dioica*, qui se traduit en français par dioïque, signifie que les organes reproducteurs, ou fleurs, mâles et femelles, sont portés par des pieds différents. Le terme *Dioica* signifie « deux maisons » en grec ancien.

La classification des Urticacées est fort compliquée. C'est à travers tout l'historique de sa lignée, que ce groupe a été mieux compris. Le règne végétal se divise en embranchements, puis en classes, ordres, familles, genre et enfin espèces. *Urtica Dioica* appartient au genre *urtica*, qui appartient à la famille des Urticacées, elle-même appartenant à l'ordre des urticales.

Selon la phylogénétique, cet ordre se divise en trois familles :

- Les ulmacées : famille de l'orme (16 genres, 2000 espèces)
- Les moracées : famille du figuier (75 genres, 3000 espèces)
- Les urticacées : famille des orties (45 genres, 1000 espèces)
- Les cannabinaées : famille du chanvre

Le genre *Urtica* comprend une trentaine d'espèces à travers le monde. Mais toutes ne sont pas recommandables comme *Urtica ferox* en Nouvelle-Zélande (annexe 1) ou *Urtica urentissima* sur l'île de Java. D'autres beaucoup plus courantes, possèdent des propriétés beaucoup plus intéressantes : *Urtica urens* (annexe 1), *Urtica pilulifera* (annexe 1), *Urtica membranacea* (annexe 1), *Urtica atrovirens* (annexe 1)...Attention, il existe aussi les fausses orties (annexe 2). La nature, habile et douée de nombreux stratagèmes de production, a doté plusieurs autres plantes de caractères visuels semblables à notre ortie. N'allant pas plus loin, ces plantes ont été alors nommées orties (Bertrand, 2010). *Urtica dioica*, se distingue de cette plante par le contact : les labiées ne piquent pas, n'étant pas garnies de poils urticants. La plus connue de ces contrefaçons est l'ortie blanche ou lamier blanc (*Lamium album*). Elle aime d'ailleurs se retrouver avec notre *Urtica dioica*, dans les jardins, prairies amendées, parcs...

2. Histoire alimentaire de l'ortie

L'ortie est consommée par l'homme depuis la préhistoire. Plus tard, dans l'Antiquité, elle acquiert ses lettres de noblesse. Pline ne cite pas moins de 60 recettes à base d'ortie dans son livre XXII (Bertrand, 2009). L'un des premiers témoignages, est celui de Galien, médecin romain du 2ème s, qui précise qu'à son époque, l'ortie n'est plus consommée qu'en période de famine. En effet, grâce à sa forte teneur en protéines et en Fer, l'ortie est devenue un légume indispensable à la survie de l'être humain. Ont été trouvés après Galien, des témoignages de consommation d'ortie lors des grandes famines du fin du Moyen-Age et sous Louis XIV. Au XIXème siècle, elle servira aux Irlandais lors de la famine due au mildiou de la pomme de terre ainsi qu'aux soldats déportés dans les camps nazis, pour leur apporter force et réconfort (Tissier, 2011). On lui a vite reconnu des pouvoirs antianémiques grâce à sa capacité à fixer le fer. Comme a énoncé Bertrand (2010), c'est la plante de la vitalité et permettra à quiconque qui la consomme, de combler des carences, et apportera force et équilibre. Elle était consommée comme l'épinard et avait toute sa place dans les fourneaux. Il y a peu encore, elle était vendue sur les étals des marchés comme oseille et cresson. En effet jusque dans les années 50, les marchés des villes étaient abondamment approvisionnés en ortie pour la consommation humaine (Moutsie, 2002 ; Bertrand, 2010, Tissier, 2011) et les cultures devenant mécanisées. Une des seules conditions pour que l'ortie pousse correctement, c'est qu'il faut un sol riche en éléments organiques en décomposition et plus accessoirement en minéraux. La culture se fait par plantation de racines (Moutsie, 2002 ; Bertrand, 2010 ; Gouffier, 2010 ; Tissier, 2011 ; Delvaille, 2013). Des tronçons de rhizomes d'environ 5cm, seront plantés à 15cm de profondeur. Il sera réalisé 3 à 4 récoltes par an, mais nous éviterons de les récolter près des friches industrielles, près des bords de route, les décharges (Moutsie, 2002 ; Bertrand, 2010 ; Tissier, 2011 ; Delvaille, 2013). Les racines, elles, se récolteront non pas au printemps, mais en automne. La plante se préparant pour l'hiver, sa concentration en nutriments dans les racines sera à son maximum.

En annexe 3, j'ai inséré quelques recettes réalisées à base d'orties, pour montrer qu'il est simple de s'alimenter correctement, juste en observant son environnement. Parmi les propriétés nutritionnelles principales des orties, nous avons son pouvoir anti-scorbutique, son action reminéralisante, antiasthénique, vitaminique (Bertrand, 2010 ; Mihaylova et al, 2018 ; Couplan, 1998), antianémique car riche en fer et en chlorophylle (Tabary, 2004 ; Tissier, 2011).

3. Histoire thérapeutique de l'ortie

Théophraste (300 av JC) recommandait le suc d'ortie associé à la rhubarbe et à la morelle noire pour son action « réchauffante ». Hippocrate (460-377 av JC), prescrivait les graines d'ortie comme antidote de la cigüe, des champignons et du mercure ou encore comme antidote du poison des serpents et des scorpions. De même, il conseillait les piqûres d'ortie contre la léthargie et l'application topique des racines dans le traitement des saignements de nez, les morsures de chien, les cancers, les ulcères fétides ou plaies qui gangrènent, les entorses par des cataplasmes de feuilles d'ortie (Kavalali, 2003). Il réalisait également des remèdes pour soulager les rhumatismes et la goutte, chasser les vers intestinaux, soigner la calvitie (Tissier, 2011). Dioscoride, médecin grec du 1^{er} s, qui en distinguait deux espèces, considérait les graines comme aphrodisiaques et expectorantes. Il recommandait les feuilles en décoction, mélangées à la myrrhe pour déclencher les règles, ses feuilles fraîches pour les blessures infectées et son jus contre les saignements de nez. Il reprenait les mêmes indications que Hippocrate. Il en est de même pour Galien au 2^{ème} s, qui suit Hippocrate concernant les indications, mise à part celle d'antidote. Au 4^{ème} s, Platonius associait l'ortie au chanvre et au cannabis pour soigner les brûlures notamment celles causées par le froid. Il l'employait également pour traiter les œdèmes, les plaies (dont celles qui étaient pourries et nauséabondes), les douleurs rhumatismales. Vers l'an 100, Avicenne utilisait l'ortie dans les cas de diabète. Au Moyen-âge (entre le 6^{ème} et 15^{ème} s), l'ortie permettait de prédire l'issue d'une personne : le malade urinait sur l'ortie, qu'on laissait macérer 24h ; si elle flétrissait, le malade était condamné ; si elle restait bien verte, le malade guérissait (Tissier, 2010 ; Bertrand, 2010). Les graines étaient employées contre les maladies rénales et les maux dans la poitrine. Le suc frais contre les douleurs articulaires et les plaies enflammées, la racine contre les tumeurs ganglionnaires et les saignements de nez. (Bertrand, 2010). Au 16^{ème} et 17^{ème} s, elle est toujours un remède efficace permettant de spectaculaires guérisons. Culpeper affirmait que les feuilles ou les racines d'orties bouillies, mélangées avec du miel et du sucre, soulageaient les poumons encombrés. Il recommande aussi l'extrait d'ortie avec du miel en gargarisme pour maux de gorge et bouche. Il préconise aussi l'ortie pour le lavage des plaies et infections de la peau. Plus tard, Bock et Matthioli recommande les feuilles d'ortie à des fins diurétiques, aphrodisiaques, antihémorragiques, cicatrisantes et dans le traitement des maladies rénales ils conseillent la flagellation avec les orties pour les rhumatismes chroniques, les léthargies, comas ou paralysies, ainsi que dans le traitement du typhus et du choléra (Tissier, 2010). Au 19^{ème} s, les médecins

utilisent le jus d'ortie pour traiter les saignements de nez et les hémorragies. Alfred Vogel, médecin suisse renommé, qui fit connaître l'échinacée en Europe comme stimulant des défenses immunitaires, a guéri plusieurs personnes atteintes de scorbut avec des feuilles d'ortie. La racine étant plutôt utilisée comme diurétique, astringente, dans le traitement des rhumatismes, des hémorroïdes, des calculs rénaux et vésicaux. La fleur et les graines servaient à faire tomber la fièvre. La graine était un puissant aphrodisiaque mais également laxatif. On disait à l'époque que l'huile de graines d'ortie utilisée en interne, était « bon pour les plaisirs d'amour » mais l'effet était « très contraignant » et elle devait être prudemment employée (Kavalali, 2003 ; Tissier, 2011). Toujours au 19^{ème} s, on associait des graines d'ortie à d'autres herbes bouillies pour soigner la tuberculose. Thornston conseillait le jus d'ortie à forte dose pour soigner le cancer. Au 20^{ème} s, l'ortie sera surtout utilisée comme fortifiant (traitement contre scorbut, anémie...). Elle était également utilisée contre les affections rhumatismales, la toux, l'indigestion ou encore dans le traitement des brûlures (Kavalali, 2003). Seules *Urtica dioica* et *Urtica urens* sont reconnues pour leurs propriétés médicinales.

Urtica dioica, la seule plante dans la famille des urticacées, à avoir le pied mâle séparé du pied femelle, cette plante vitaminique et protéique qui a permis de sauver des populations entières de la famine : voilà ce qu'il faut retenir de cette partie. Quelle richesse ! en ce qui concerne le domaine médical, nous retiendrons qu'à l'époque, elle était surtout utilisée comme diurétique et astringente. Parfois son utilisation faisait place à certains rituels, comme jadis c'était souvent le cas, le psychologique, les prières et croyances intervenant beaucoup.

Partie II : la grande ortie : *Urtica dioica*

Attardons-nous sur une description physique de la plante dans son unité, parties aériennes et souterraines, pour ensuite se focaliser sur une description chimique de ses organes souterrains, seuls éléments qui nous intéressent dans cette étude. Nous avons ensuite trouvé judicieux de faire un listing des extraits ou médicaments utilisés ensuite dans les études, et d'essayer d'identifier la formulation exacte de ces derniers.

1. Description générale de la plante

Originnaire d'Eurasie, *Urtica dioica* est la plus grande et la plus répandue, dans les zones tempérées du monde entier, de toutes nos orties. Elle peut atteindre 1.30m à 1.50m (Fleurentin, 2008 ; Tissier 2011 ; Moutsie, 2009 ; Wichtl and Anton, 2003 ; Taylor, 2009). C'est une espèce dioïque (figure 1), c'est-à-dire que l'on distingue les pieds mâles, des pieds femelles. C'est une plante entièrement vert sombre (présence de chlorophylle) qui peut occasionnellement prendre des teintes rougeâtres en plein soleil (présence de fer et d'anthocyanines).

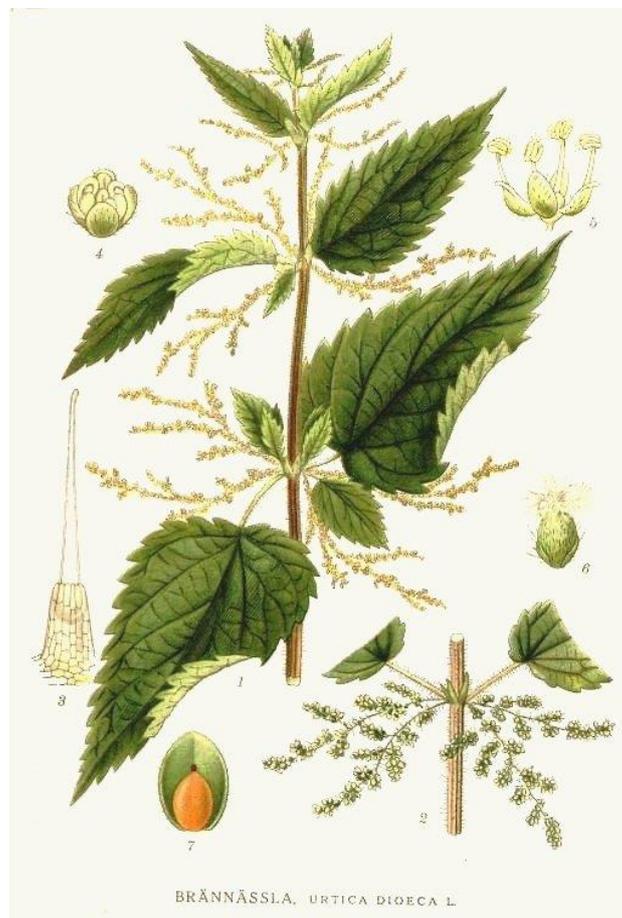


Figure 1 : *Urtica dioica* dans son global

1.1) Les parties aériennes

Les feuilles (figure 2) sont vert foncé, opposées, ovales et lancéolées. Elles sont plus longues que larges, bordées de fortes dents triangulaires. La forme plus ou moins allongée des cystolithes, est un caractère dérivé propre aux urticacées (Judd and al., 2002). La plante est entièrement recouverte de poils urticants (Bertrand, 2010 ; Moutsie, 2009 ; Wicthl and Anton, 2003).

Les tiges (figure 3) à section quadrangulaire, sont robustes, dressées et non ramifiées : sauf à la coupe ou là, elles peuvent présenter des rejets latéraux (Lawalrée, 2002). Elles sont aussi recouvertes de poils urticants.



Figure 2 : feuilles *Urtica dioica*



Figure 3 : tige *Urtica dioica*

Les poils urticants : tous les organes de *Urtica dioica* sont recouverts de poils urticants. Il y a deux types de poils urticants : des longs poils urticants appelés scientifiquement des trichomes (figure 4) et de petits poils souples (figure 4).



Figure 4 : long poil urticant ou trichome

La densité de ces piquants augmente chez les plantes broutées par les herbivores ou soumises à des agressions mécaniques (piétinements, fauchages) (Andrew and al., 1989).

Ils provoquent un picotement et une sensation de brûlures immédiates. Le mécanisme d'action semble être à la fois chimique et mécanique (Olivier et al, 1991 ; Cummings and Olsen, 2011). En effet, en plus de l'action irritante du mélange libéré sous la peau, Cummings and Olsen (2011), ont montré que certains poils urticants restaient insérés dans la peau après la piqûre. Cela provoquerait alors une irritation mécanique additionnelle. Lorsque le poil rentre en contact avec la peau, la boule de silice se brise comme du verre, et « l'aiguille » pénètre dans l'épiderme (annexe 4). La pression comprime alors la base du poil, expulsant ainsi le mélange de substances urticantes et ainsi l'irritation locale (Moutsie, 2009 ; Taylor, 2009 ; Alford, 2008 ; Pollard and Briggs, 1984). Les poils urticants sont inégalement répartis (Thurston, 1974). Ils sont généralement orientés vers le haut, ce qui rend possible sa cueillette à mains nues en pinçant doucement la tige et en remontant les doigts vers le haut (Botineau, 2013). En cas de piqûre, il est possible de calmer les brûlures en frottant sur la peau des feuilles fraîches de grand plantain, ou à défaut feuilles lierre terrestre, mauve, de la terre sèche, un demi-oignon ou une compresse imbibée de vinaigre (Luchesi, 2017). Ces poils urticants possèdent une paroi cellulosique (annexe 4) assez épaisse mais souple qui s'affine à son extrémité (Taylor, 2009 ; Tissier, 2011). Lorsque le poil rentre en contact avec la peau, la boule de silice se brise comme du verre, et « l'aiguille » pénètre dans l'épiderme. La pression comprime alors la base du poil, expulsant ainsi le mélange de substances urticantes et ainsi l'irritation locale (Moutsie, 2009 ; Taylor, 2009 ; Alford, 2008 ; Pollard and Briggs, 1984).

1.2) Les organes souterrains

L'ortie est composée de racines et de rhizome (figure 5). C'est ce long rhizome traçant, de couleur jaune caractéristique, qui permet une propagation rapide de la couche humifère superficielle. Ils sont abondamment ramifiés, ce pourquoi nous rencontrons souvent des massifs d'ortie. Les jeunes rhizomes, sont produits en automne soit à partir des anciens, soit à la base des tiges. Les jeunes pousses passeront l'hiver et recommenceront à croître au printemps

jusqu'à ce que les parties aériennes flétrissent (Tissier, 2011 ; Taylor, 2009). Les rhizomes peuvent résister à la sécheresse.

L'ortie a une particularité rarement observée. Elle a deux types de racines ; les premières sont fines, traçantes et répandent drageons et radicelles. Elles permettent à l'ortie une croissance rapide. Les secondes, généralement plus grosses, sont pivotantes et permettent ancrage de la plante dans le sol lui permettant ainsi de résister à la sécheresse.



Figure 5: racines d'ortie

1.3) Les organes reproducteurs

Les fleurs sont unisexuées, minuscules, verdâtres, apétales et réunies en grappes, mâles et femelles étant sur des pieds différents (Robbyn et al, 2006). On peut distinguer les pieds, de mai à septembre, c'est-à-dire lors de la floraison.

Les grappes mâles (figure 7) sont dressées et à maturité prendront une teinte légèrement jaunâtre (figure 6) : les anthères regorgent de grains de pollens jaunes, qui seront libérés au moment de fortes chaleurs sous forme d'un léger nuage laiteux. La pollinisation se fait par le vent ; elle est donc dite anémophile. La fleur mâle comporte 4 tépales et 4 étamines.



figure 6: inflorescence mâle



figure 7: pied mâle *Urtica dioica*

Les grappes femelles sont tombantes (figure 9). La fleur femelle (figure 8) est formée de 4 tépales : deux gros et deux petits et d'un carpelle enveloppé par les deux plus grands tépales. Cet ovaire uniloculaire donnera naissance à un akène ovoïde.

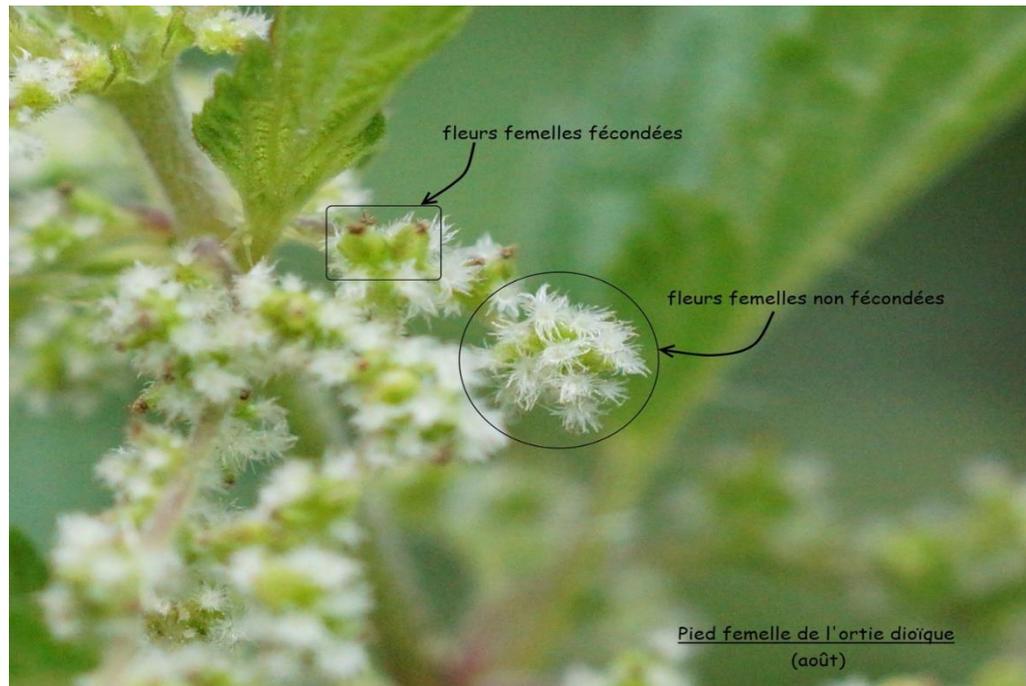


Figure 8 : inflorescence pied femelle



Figure 9: pied femelle *Urtica dioica*

Le fruit de l'ortie, ou akène (figure 10), est un fruit sec indéhiscent (qui ne s'ouvre pas) contenant une graine unique et libre. Cet akène a un calice ovoïde, de couleur jaune-brun, entouré de tépales persistants et de 4 petites feuilles, qui à maturité s'ouvrent et laissent tomber l'akène (Taylor, 2009 ; Moutsie, 2009 ; Wichtl and Anton, 2003).



Figure 10: fruit de *Urtica dioica* ou akène

Les fruits sont dispersés par le vent : on parle d'anémochorie (Tissier, 2011).

2. Composition chimique

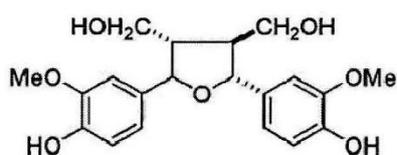
Il est très compliqué de savoir la quantité exacte de composants présents, cela dépend de beaucoup de critères comme le moment de la récolte, la partie récoltée, si c'est un pied femelle ou mâle. Nous ne détaillerons dans cette sous partie que ce qui nous intéresse pour notre sujet : les organes souterrains. L'annexe 5 sera consacrée à la constitution chimique et l'annexe 7 aux intérêts thérapeutiques des parties aériennes. En ce qui concerne les fleurs et les fruits, l'annexe 6 détaillera leur constitution chimique et leurs intérêts thérapeutiques. Par ailleurs concernant les organes souterrains, ne seront développées que les molécules intervenant dans nos études de manière à rester ciblé sur l'essentiel et le détail de la composition chimique sera rapporté en annexe 9.

2.1) Molécules présentes dans les organes souterrains

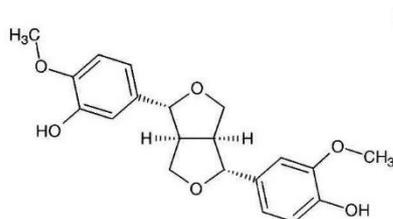
Les lignanes

Les lignanes sont des composés phénoliques, dont il existe de nombreuses formes selon le type de liaisons entre ses unités. Certains lignanes ont une structure semblable aux hormones stéroïdes. On les appellera alors des phytoestrogènes ou SERM (specific estrogen receptor modulator). Ils joueront le rôle d'agoniste ou d'antagoniste au niveau des récepteurs aux oestrogènes (wikipedia.fr) et comme beaucoup de composés phénoliques, on leur attribuera aussi une fonction anti oxydante.

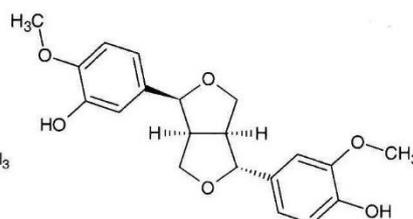
Selon Schöttner et al. (1997) et Dragui (2005), on distingue deux sortes de lignanes : les lignanes diaryl-furaniques, avec principalement le (+)-neo-olivil (38mg/100g) qui peut donner le (-)-pinorésinol (2mg/100g) et l'(-)-épipinorésinol (Schöttner et al, 1997b). Nous avons ensuite les lignanes diaryl-butaniques avec le séicosolaricirésinol (25mg/100g d'extrait aqueux de racine d'ortie) (Koch, 2001) et le 3,4-divanillyltetrahydrofurane (des traces dans l'extrait aqueux de racine d'ortie) (Schöttner et al, 1997a). Ces composés seront inactifs mais seront transformés dans l'intestin sous forme de composés actifs (Ossart, 2007).



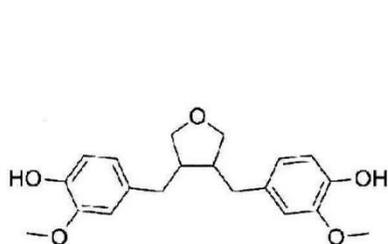
(+)-neo-olivil



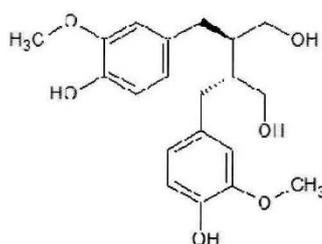
(-)-pinorésinol



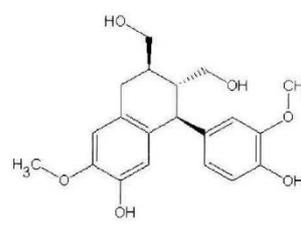
(-)-épipinorésinol



3,4-divanillyltetrahydrofurane



secoïsolariçirésinol



isolariçirésinol

Les phytostérols

Les phytostérols, ou stérols végétaux, sont présents naturellement dans de nombreux végétaux. Ils sont souvent présents en petites quantités dans les huiles végétales et sont donc insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Nous ne pouvons les fabriquer, ils doivent être apportés par l'alimentation. Leur structure est très proche de celle du cholestérol humain. Ceci est très intéressant car nous comprenons bien, que de ce fait, il puisse y avoir une compétition éventuelle entre cholestérol et phytostérol. C'est ce qui se passe au niveau des intestins, le vrai cholestérol étant chassé vers les selles. Parmi les plus connus et ceux rencontrés dans les études : β -sitostérol (=22,23-dihydrostigmastérol) et son glucoside, le sitostérol-3- β -D-glucoside (50 à 200mg/100g de racine d'ortie) (Wichtl et Anton, 2003), le stigmast-4-en-3-one. Le β -sitostérol a une large place dans le traitement de l'HBP. Leur concentration dans les racines variera selon mode d'extraction (annexe 5).

Les lectines :UDA

A la fois présentes dans le monde animal et végétal, les lectines sont de petites protéines ou glycoprotéines de masse moléculaire comprise entre 8500 et 300000 daltons. Elles ont plusieurs SU et interviennent dans le processus d'adhésion cellulaire. Lectine vient du latin « legere » voulant dire « sélectionner ». En effet, avec réversibilité, elles se lient à un ose ou oligoside, avec affinité et spécifiquement, de la même manière que les enzymes ou immunoglobulines (Saul et al, 2000).

L'UDA ou *Urtica Dioica* Agglutinin est un complexe de lectines peu commun isolé dans les rhizomes d'*Urtica dioica* (Van Damme and Peumans, 1987 ; Van Damme et al, 1988 ; Ganzora et al, 2005). C'est le composant le plus important que l'on trouve dans la racine d'ortie avec une teneur dans la plante de 0,1%, tout dépendant bien sûr de la période et qualité d'extraction. Il s'agit d'une petite protéine monomérique : elle a été rapportée comme étant la plus petite

lectine de plante connue avec une masse moléculaire d'environ 8500 daltons et moins de 100 résidus d'acides aminés. L'UDA se lie spécifiquement aux oligomères N-acetylglucosamines, pour les inhiber, et est capable aussi d'agglutiner les érythrocytes, quel que soit le groupe sanguin. Des études ont montré que l'UDA est en fait un mélange de protéines isomériques différentes, qui ont une similarité entre leur constitution moléculaire. Elles sont appelées des isolectines. Ces isolectines diffèrent par leur nombre et leur composition en acides aminés ; en effet la similitude entre leurs séquences est très faible (42%). Cependant la structure de leur squelette carboné est globalement superposable. En effet il semblerait que les isolectines présenteraient les mêmes propriétés d'agglutination et la même spécificité de liaison aux glucides. Elles ont donc une structure moléculaire similaire et des propriétés biochimiques communes (Van Damme et al, 1988). Les six isoformes sont riches en glycine, cystéine et tryptophane (Pneumans et al, 1984).

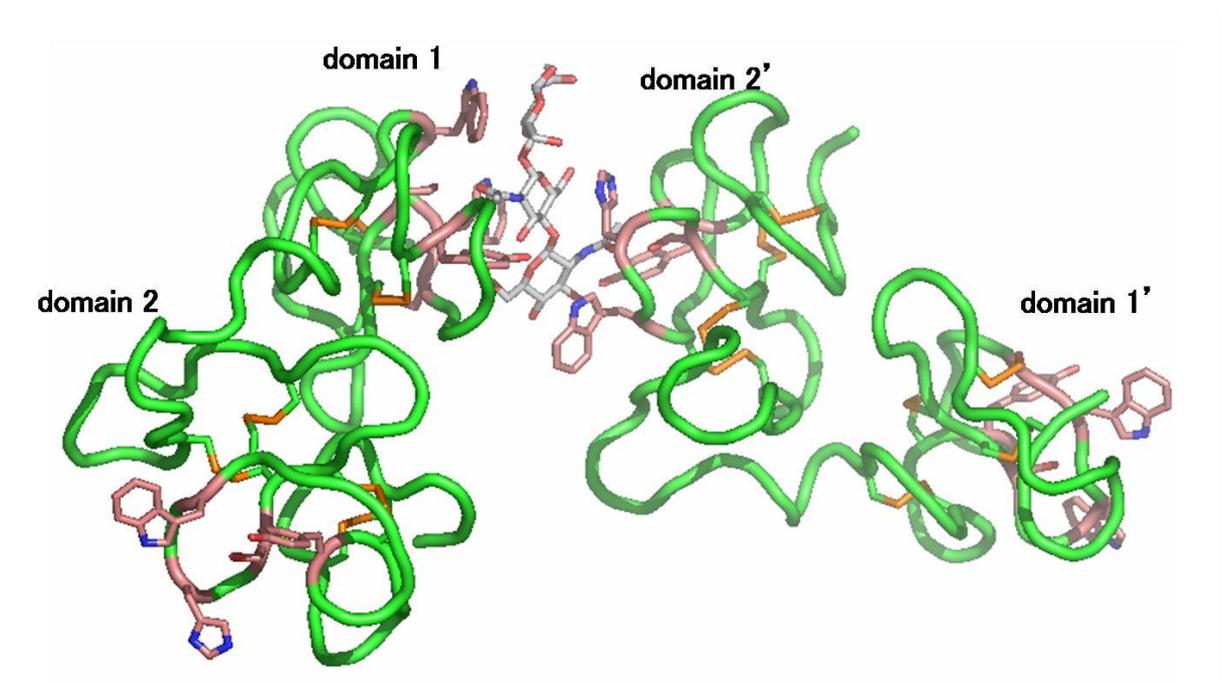


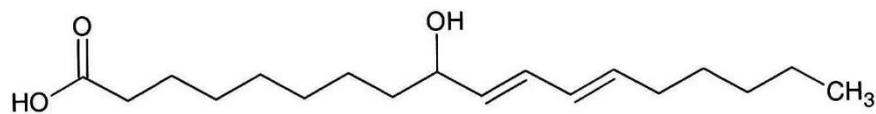
Figure 11: vue schématique du complexe tétrasaccharidique UDA. Le polypeptide est formé de 1 à 86 AA sur une chaîne carbonée (vert). Les chaînes latérales du principal site de liaison (rouge) et ponts cystine (jaune) sont indiqués. Les sucres ligands du site de liaison A et B sont indiqués en bleu (Saul et al, 2000).

Cette forte teneur en cystéine et en glycine confère aux protéines une bonne stabilité aux variations de pH et de température (Huesing et al, 1991).

Les acides gras

Ils ont tous en commun une longue chaîne carbonée et un groupement COOH. Les acides gras saturés ne contiennent que des simples liaisons entre leurs atomes de carbone et sont néphastes pour la santé, et des acides insaturés, contiennent au moins une double liaison entre deux atomes de carbone.

L'acide que nous évoquerons et retrouvé dans une des études (action sur l'aromatase) est l'acide 9-hydroxy-10,12-octadecadiénoïque (Koch, 2001) qui est un acide gras insaturé.



Acide 9-hydroxy-10,12-octadecadiénoïque

Son rôle sera principalement métabolique.

Les polysaccharides

Les polysaccharides appartiennent à la famille des glucides et sont tout simplement des polymères d'oses reliés entre eux par des liaisons osidiques. Parmi eux (Yener et al, 2009) : 2 glycanes : deux monosaccharides reliés par une liaison glycosidique, 2 glucogalacturosanes (ou rhamnoglucanes) (Fleurentin, 2008), arabinogalactane acide (Wichtl et Anton, 2003). Ils sont insolubles dans l'eau. Leur rôle sera principalement basé sur le fait d'être une source d'énergie dans le monde végétal.

2.2) Composition des différents extraits détaillés dans les études ci-après

Il nous a semblé bon de détailler la composition chimique, la constitution des extraits ou médicaments utilisés dans les études (partie III) et ainsi pouvoir peut-être déduire le rôle des composants chimiques des racines *d'Urtica dioica* selon les résultats des études in vitro et in vivo.

BAZ ou BAZOTON®, est commercialisé en Allemagne sous le nom de BAZOTON® uno. C'est un extrait hydro-alcoolique avec du méthanol à 20% et 459mg de racines *d'Urtica dioica*.

PROSTAGUTT FORTE® est commercialisé sous forme de comprimés fixés à 160mg d'extrait de palmier WS®1473 et 120mg d'extrait de racines *d'Urtica dioica* WS®1031, le tout par capsule. Nous pouvons remarquer que l'extrait de palmier (ou palmier nain ou palmier de Floride) est fixé au même dosage que dans le PERMIXON®, dosé aussi à 160mg.

Dans les études, nous parlerons aussi de WS®1541 qui est l'ingrédient actif de PROSTAGUTT FORTE®. WS®1541 est une combinaison fixée de 160mg d'un extrait lipophile de *Sabal serrulata* (palmier nain) qui porte le nom de WS®1473 et de 120mg d'un extrait aqueux éthanolique de racines *d'Urtica dioica*, appelé WS®1031. Pour plus de précision, WS®1473 est un extrait obtenu avec de l'éthanol à 90%(solvant) et au ratio de 10-14,3 :1 ; concernant WS®1031, l'extrait est obtenu avec de l'éthanol à 60% (solvant), au ratio de 7,6-12,5 :1.

Il est reconnu que ce sont des extraits normalisés et ces essais assurent une concentration de 85 à 95% d'acides gras et de stérols concernant le palmier nain.

Nous constatons que les médicaments sont toujours préparés à partir d'extrait, soient secs (BAZOTON®) ou fluide (PROSTAGUTT FORTE® ou WS®1541). En Suisse nous aurons l'équivalent de PROSTAGUTT FORTE® ou WS®1541 qui portera le nom de PROSTAPLANT®.

Pour les autres études, aucun renseignements supplémentaires n'est donné. La plupart des études sont réalisées avec des extraits méthanoliques de racines d'ortie. Le méthanol permet d'extraire les composés polaires des racines d'ortie tels les phytostérols.

2.3) Utilisations traditionnelles des racines d'*Urtica dioica*

Dans cette sous-partie nous avons résumé les principales indications des racines d'*Urtica dioica* en France mais aussi en Allemagne.

Voici ce qui est retenu pour son utilisation et ses intérêts thérapeutiques :

Selon l'EMA, elle peut être utilisée par voie orale dans les troubles urinaires associés à l'HBP aux stades I et II. Il pourra et sera conseillé de l'associer à un α -bloquant. Elle pourra également être utilisée pour favoriser l'élimination rénale de l'eau ou comme anti-inflammatoire dans des pathologies rhumatismales (EMA.fr, 2008 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Bruneton, 2009 ; Ghedira et al, 2009).

Certains auteurs ajoutent également :

- Activité immunomodulatrice
- Antitumorale : effet sous l'action des polyphénols et flavonoïdes (Hazafa et al., 2019).
- Action sur le VIH : les lectines connues dans les racines d'*Urtica dioica*, conférerait une activité antivirale en interférant avec la fusion du virion à la membrane cellulaire cible. Le pouvoir inhibiteur de l'UDA tient donc compte de sa liaison spécifique à la N-acétylglucosamine et empêche donc l'entrée du virus (Rombi et al., 2006 ; Carter et al., 2017). *L'Urtica dioica* aurait ainsi montré un potentiel sélectif et inhibiteur de certains virus comme HIV1 et 2, CMV(cytomégalovirus) et du virus syncytial respiratoire (Gordts et al, 2015 ; Flores-Ocelotl et al, 2018).

Son intérêt principal reste son implication certaine dans le traitement de l'HBP, aux stades primaire et secondaire. Nous avons vu que les racines comportaient des composants très intéressants, avec à la base une grande fonction protectrice du métabolisme. Elles sont déjà largement utilisées en Allemagne ou en Suisse. En plus de toutes les indications citées plus haut, des études, tentent à montrer le rôle des racines de la grande ortie, dans le traitement de certaines pathologies virales graves.

Partie III : Utilisation des racines *d'Urtica dioica* pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate

Maintenant que nous en savons plus sur les racines *d'Urtica dioica*, nous allons nous tourner sur la pathologie de l'HBP. Qu'elle est -t -elle ? Quels en sont les symptômes, les signes cliniques, les désagréments, les mécanismes impliqués, le diagnostic...voici quelques questions auxquelles nous allons répondre dans cette première partie.

En ayant compris tout cela, nous pourrons alors entrer dans le cœur de cette thèse. Comment les racines d'ortie, par le biais de quels mécanismes, puissent- t -elles agir sur le traitement de l'HBP ? Nous allons essayer de discerner les constituants impliqués dans ce rôle. Tout cela sera fait au travers d'études, soit in vivo, soit in vitro, ainsi que des études cliniques.

1. Qu'est-ce que l'HBP ?

La prostate ou glande sexuelle masculine, est un organe constitué de tissu glandulaire, musculaire et fibreux, entourant les premiers centimètres de l'urètre, situé sous le col vésical, juste devant le rectum. Elle est constituée de cinq lobes disposés autour de l'urètre et comporte une zone centrale entourant les canaux éjaculateurs. La prostate étant une glande exocrine, elle va libérer des substances rentrant dans la constitution du liquide séminal. Parmi elles, le fructose, l'acide citrique, le zinc et certaines enzymes dont les plus connues sont les phosphatases acides, qui peuvent être spécifiques de la prostate. L'augmentation du volume de la prostate à la puberté est contrôlée par la testostérone (Belin et al, 2010).

L'HBP, ou plus communément appelé adénome prostatique, est une extension non cancéreuse de la prostate. Cette croissance du tissu prostatique va venir compresser l'urètre et la vessie. L'HBP concerne aussi bien les CML que le tissu glandulaire avec une contraction des CML qui peuvent également être activés par le système nerveux sympathique et entretenir ainsi une obstruction préexistante (Mills et al., 2000). En ce qui concerne le tissu glandulaire, une hyperplasie du tissu est stimulée par les androgènes, en particulier la DHT, formée à partir de la testostérone par l'enzyme 5α -réductase (Martin et al., 2004).

L'hypertrophie est sous contrôle hormonal. On sait que la croissance prostatique est androgéno-dépendante car on observe d'une part une diminution de la taille de la prostate après castration et, d'autre part, un développement prostatique inhibé en cas de déficit congénital en 5α -réductase (Debré et al, 2004). En effet, la testostérone, dont la libération est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 12), ainsi que son métabolite actif : la dihydrotestostérone, et les hormones œstrogènes, sont couramment associés à cette pathologie. On parle de syndrome hormonal.

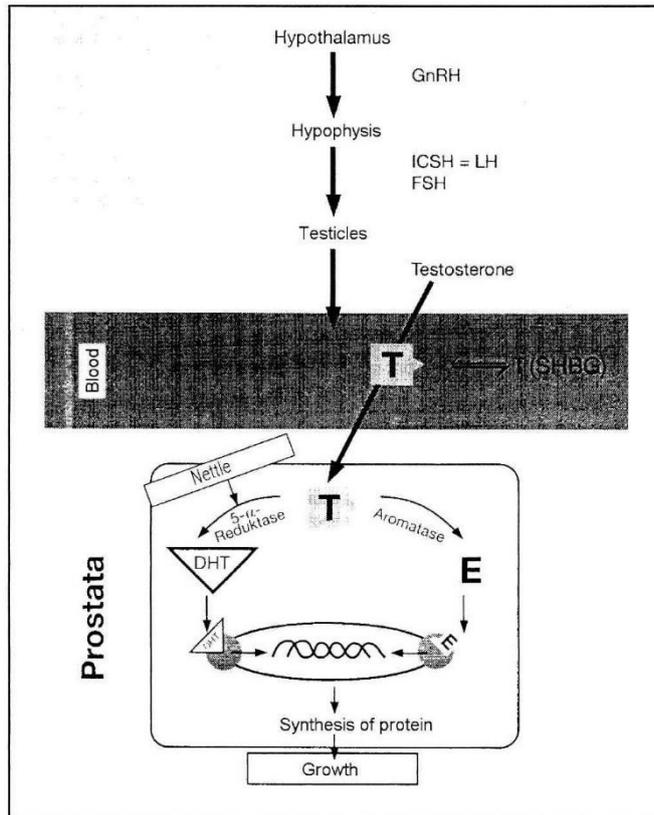


Figure 12 : actions possibles des extraits de racines d’ortie, le tout initialement sous la dépendance de l’axe hypothalamo-hypophysaire (Vergin et al)

La production de testostérone diminue avec l’âge, entraînant une augmentation du rapport œstrogènes/ testostérone qui favoriserait le développement de l’HBP. Toutefois les variations des taux enzymes/hormones (S HBG, 5 α réductase...) et des facteurs de croissance semblent être des facteurs importants dans le développement de la maladie (Ganzera et al, 2005). L’incidence de l’HBP augmenterait linéairement avec l’âge pour atteindre son maximum à 79 ans et la prévalence est la plus basse à 45-49ans (2,7%) pour augmenter jusqu’à l’âge maximum de 80ans où elle atteint 24% (figure 13). Cela semble logique car l’HBP est engendrée aussi par le syndrome métabolique. Celui-ci est lié à la prise de poids, l’hypertension, l’apparition du diabète, le taux de cholestérol. Nous savons qu’avec l’âge, ces composantes sont plus fréquentes, d’où une augmentation du risque d’apparition du syndrome métabolique.

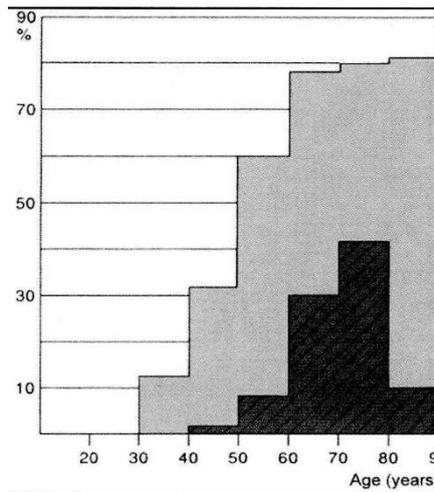


Figure 13: relation entre apparition HBP et âge (Bach D, 1996)

(En gris : HBP stade I, en noir : HBP stade II à IV)

En 2009, dans le monde, 2hommes/3 souffraient de troubles urinaires liés à l’HBP à partir de 50ans. La même année en France, plus d’un million d’hommes âgés de plus de 50 ans étaient porteurs d’une HBP, qui n’augmente d’ailleurs pas le risque de cancer prostatique (American Herbal Pharmacopoeia, 2010). Il n’y a pas de lien entre HBP et cancer de la prostate. La pression exercée sur l’urètre se traduit donc par une miction difficile et c’est ce signe qui sera à l’origine des différents symptômes : pollakiurie (envie fréquente d’uriner), sensation de miction incomplète (dernière goutte), dysurie (difficulté à uriner), jet faible, envie urgente d’uriner, troubles sexuels. Les patients ayant une plus petite prostate, peuvent avoir des symptômes du bas appareil urinaire non spécifique de l’HBP, sans signe objectif d’obstruction (figure 14).

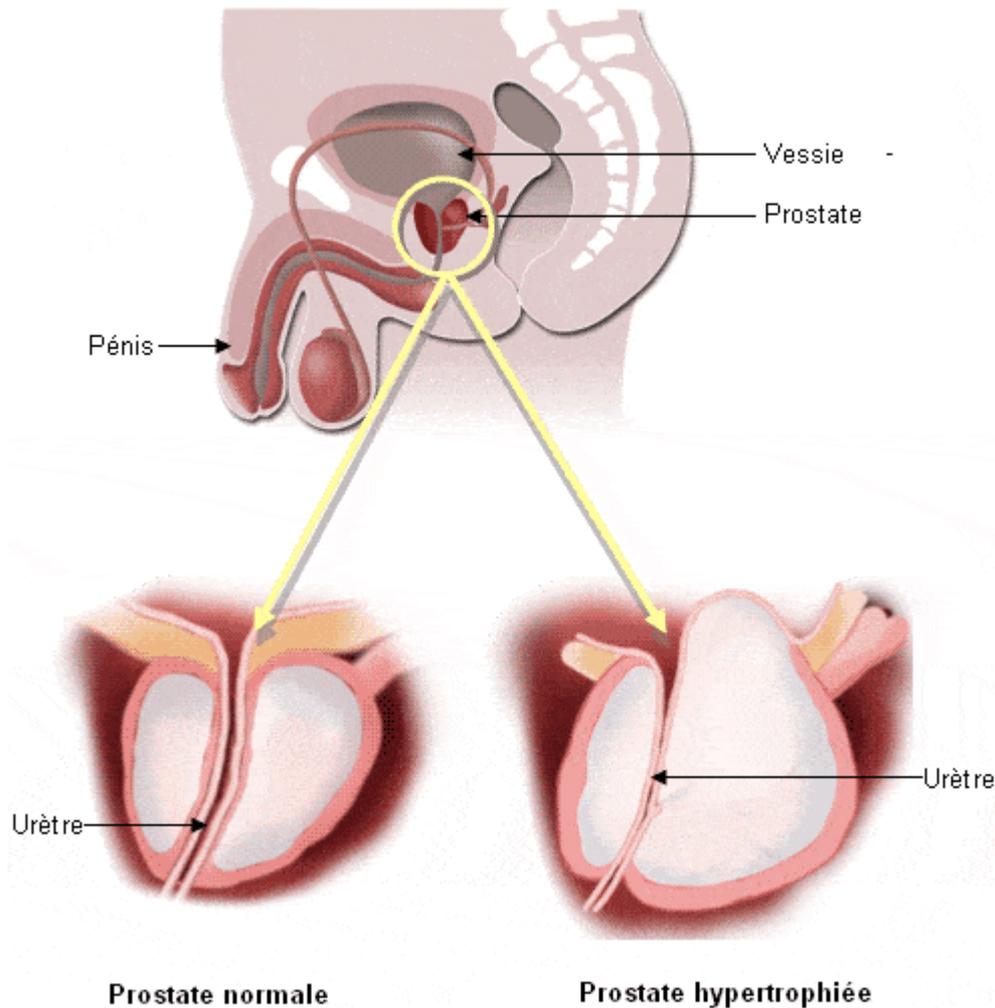


Figure 14: comparaison prostate normale et HBP avec ses conséquences sur le jet urinaire.

L'évolution naturelle de l'HBP est mal connue et la seule certitude reste le caractère imprévisible des événements cliniques pouvant apparaître. De ce fait rien ne justifie un traitement préventif (Debré et al, 2004). L'hypertrophie est perceptible chez la moitié des patients de plus de 60 ans et aboutit à une obstruction urétrale, source de symptômes irritatifs et obstructifs dans 20% des cas. Nous parlerons alors de syndrome inflammatoire. Plusieurs causes en seraient à l'origine : le résidu vésical appuierait sur les parois de la vessie entraînant ainsi une inflammation, le syndrome métabolique entrainerait une inflammation chronique, qui elle-même induirait la production anarchique de cellules prostatiques. Moins de 10% sont opérés. Nous aurons parfois des atteintes rénales avec hydronéphrose, affection du parenchyme rénal et insuffisance rénale si les troubles ne sont pas traités (Altwein et al, 1991). Concernant le diagnostic, tout patient se présentant en consultation pour des troubles mictionnels pour

lesquels on évoquera une obstruction à la vidange vésicale, subira un bilan initial (Debré et al, 2004). Celui-ci comprend :

- Un interrogatoire qui permet de préciser ancienneté des troubles, caractère obstructif, importance sur retentissement sur la vie quotidienne.
- Quantification des symptômes : essentiellement basé sur l'IPSS (annexe 9)
- Calendrier mictionnel s'il y a des symptômes nocturnes.
- Examen physique et toucher rectal : examen indispensable, réalisé en position genu-pectorale, permettant d'apprécier le volume augmenté de la prostate, sa consistance souple et ainsi éliminer tout signe d'induration qui serait signe d'autres pathologies.
- Examens biologiques : créatininémie (pour analyser si répercussion sur les reins), bandelettes urinaires (pour éliminer infections associée), PSA (pour voir si adénocarcinome associé).
- Evaluation du degré d'obstruction : avec la débitmétrie urinaire (mesure débit urinaire lors de la miction Qmax) et le volume résiduel post mictionnel (permet d'évaluer la qualité de vidange et voir le degré d'obstruction).

Selon les symptômes et le diagnostic, nous classerons l'HBP en 4 stades :

Stade I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Débit urinaire d'environ 15ml/s ▪ Absence d'urine résiduelle ▪ Absence de troubles vésicaux
Stade II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Débit urinaire entre 10 et 15ml/s ▪ Absence ou très peu d'urines résiduelles (inférieur à 50ml) ▪ Absence ou commencement de troubles vésicaux
Stade III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Débit urinaire inférieur à 10ml/s ▪ Résidu urinaire de 50ml ▪ Troubles vésicaux
Stade IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Débit urinaire inférieur à 10ml/s ▪ Résidu urinaire de plus de 100ml

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vessie dilatée ▪ Stade où les troubles urinaires sont le plus élevé
--	--

Tableau 1 : détail des quatre stades de l'HBP selon les symptômes (Hohenfellner et al, 1992)

2. Etudes pharmacologiques réalisées sur les racines d'ortie

2.1) Action sur l'aromatase

L'aromatase est une enzyme assurant la transformation des androgènes en œstrogènes. Avec l'âge, la balance œstrogènes/androgènes change en faveur des œstrogènes. Ces derniers jouent un rôle dans le développement de l'HBP en augmentant la synthèse des récepteurs aux androgènes et en modifiant la structure du tissu stromal (Chrubasik et al, 2007 ; American Herbal Pharmacopeia, 2010).

Des études ont essayé de montrer que l'extrait de racines d'ortie joue un rôle dans l'inhibition de l'aromatase.

En 1995, une étude in vitro a été réalisée sur l'activité inhibitrice d'un extrait alcoolique d'*Urtica dioica* sur l'aromatase. En effet, il a été montré une inhibition de l'aromatase à la dose de CI50= 338µg/ml. Il a été constaté que cet effet a été augmenté par l'addition de *Serenoa repens*, on parle donc d'effet synergique. Les concentrations inhibitrices médianes étaient supérieures à celles des 2 extraits de *Serenoa repens* (éthanol à 90%, CI50= 132µg/ml et l'hexane, CI50=91µg/ml) mais cependant la synergie entre les deux est bien là. Les fractions lipophiles se sont retrouvées plus efficaces.

Dans une procédure similaire, une inhibition comparable de l'aromatase par un extrait de racine d'ortie et par un inhibiteur de synthèse de l'aromatase, a été atteinte à une concentration 250 fois plus élevée pour l'inhibiteur de synthèse (Chrubasik et al, 2007).

L'inhibition dose dépendant de l'aromatase par un extrait méthanolique d'ortie est également augmenté par l'administration associée d'un extrait de prunier d'Afrique. L'acide -9-hydroxy-10trans, 12-cis-octadiénoïque a été identifié comme étant le composé actif principal. Cet acide étant instable, il ne peut être détecté dans les préparations (Wichtl et Anton, 2003 ; Hartmann et al, 1996 ; Chrubasik et al, 2007).

Il a été prouvé que des extraits de racines provenant de différents producteurs inhibaient l'aromatase, comme l'ont fait l'acide -9-hydroxy-10trans, 12-cis-octadiénoïque isolé et son dérivé l'acide 9-oxo-10-trans-12-cis-octadiénoïque. Cependant vues les faibles concentrations de ces composés dans les racines d'ortie, les mécanismes d'inhibition resteraient encore à définir. (Chrubasik et al, 2007).

Deux hypothèses sont donc émises quant à la capacité d'action des composés : soient les fractions lipophiles des composés leur permettent de s'accumuler dans les tissus qui contiennent une forte concentration en aromatase, soient ces composés inhibent des gènes codant pour l'aromatase (Koch, 2001).

2.2) Action sur la protéine de transport SHBG (Sex Hormon Binding Protein)

La SHBG est une glycoprotéine produite par les cellules du foie et d'autres tissus et libérée dans la circulation sanguine. Elle a pour rôle essentiel de fixer la testostérone et l'estradiol, issus des androgènes et œstrogènes et donc régule ainsi la concentration de ces derniers. Cette liaison est réversible. Seuls 2% de la testostérone est libre et donc sous forme active. Elle peut ainsi aller dans une cellule et l'activer. On peut donc se dire qu'une concentration diminuée de SHBG est liée à une augmentation des androgènes avec un effet excessif de ces derniers. Nous avons vu qu'avec l'âge, le rapport œstrogènes/ androgènes change en augmentant. Nous avons donc augmentation du taux de SHBG qui vont transporter les œstrogènes et la DHT (issue de

la testostérone) vers les récepteurs de la prostate (le rôle de la SHBG a été prouvé dans la croissance du tissu prostatique). En grosse quantité, ils inciteront les cellules prostatiques à se diviser et à croître rapidement avec en résultat une HBP (Chrubasik et al, 2007 ; American Herbal Pharmacopeia, 2010).

Selon une étude de Schöttner, Gansser et Spiteller (1997), la liaison des lignanes, provenant des racines d'ortie, à la SHBG a été testée. Pour cela des composés obtenus par hémisynthèse ou isolés à partir des racines d'ortie ont été utilisés. Parmi eux : la néolivil, l'alcool déhydrodiconiféryl, l'isolaricirésinol, le 3,4-divanillyltétrahydrofurane. Tous les lignanes sauf le pinorésinol, ont révélé une affinité pour la SHBG, mais un plus que l'autre : le 3,4-divanillyltétrahydrofurane. La réversibilité de sa liaison et son action réciproque double suggèrent un effet compétitif de l'interaction de la SHBG et de la DHT.

Une autre étude de Gansser et Spiteller (1995), a isolé des lignanes et montré leur capacité à interférer avec la liaison SHBG et hormones. Une réduction de cette liaison a été notifiée en présence d'acides gras (acides octadécanoïques) et de lignane (sécoisolaricirésinol). Une méthylation du mélange d'acides gras multiplie son activité par 10.

L'effet de l'extrait de la racine d'ortie sur l'interaction de la SHBG avec son récepteur sur la membrane prostatique a aussi été étudiée (Hryb et al, 1995). Le but de cette étude était de déterminer si des extraits spécifiques de racines d'ortie influenceraient la liaison. Quatre extraits ont été examinés : une lectine (UDA), un stérol, un extrait aqueux, un extrait alcoolique. L'extrait aqueux est le seul à inhiber de façon dose-dépendante la liaison de SHBG à son récepteur. Cette inhibition commencerait à 0,6mg/ml avec un max à 10mg/ml. On suppose donc qu'un composant hydrophile de la racine interfère avec le site de SHBG au niveau du récepteur membranaire (Dhouibi et al, 2019).

Deux hypothèses sont alors avancées quant au mécanisme d'action par lequel interagissent les lignanes. Ils pourraient favoriser le déplacement des hormones stéroïdiques de leur site de liaison d'SHBG (augmentant la fraction libre de ces hormones). Ils pourraient également prévenir l'interaction entre SHBG et ses récepteurs prostatiques (Chrubasik et al, 2007a).

2.3) Action sur la croissance cellulaire et la taille de la prostate

Si l'on regarde l'effet des médicaments de synthèse dans le traitement de l'HBP, on se rend compte qu'il n'y a pas d'effet direct entre la taille de la prostate et l'ampleur des symptômes. Or, l'HBP est bien caractérisée par une augmentation des cellules au niveau du tissu de soutien ou stroma prostatique. Par conséquent, la taille de la prostate est actuellement considérée comme moins pertinente pour le traitement de la pathologie que l'effet potentiel de l'inflammation qui est souvent associé à l'HBP (Lopatkin et al, 2005 ; 2006 ; 2007 ; Chrubasik et al, 2007 ; American Herbal Pharmacopeia, 2010).

Il semble évident que pour les études il convient de tester les effets des extraits de racines d'ortie sur des cellules prostatiques de manière à évaluer la prolifération cellulaire, ou non, des cellules. Or, le rat ne peut développer d'HBP. On prélève tout de même des fibroblastes de leur stroma prostatique que l'on met en culture (pas de soucis du côté humain). On a remarqué un effet du BAZ (bazoton®), qui est un extrait hydroalcoolique avec du méthanol à 20% et 459mg de racines d'orties, sur la prolifération cellulaire.

BAZ a été mis en contact avec des cellules cultivées en présence de DHT ou dépourvues de DHT. A 4%, il s'est révélé toxique. Par contre à des concentrations de 0,01% pendant 72h, BAZ a eu une inhibition de la prolifération cellulaire des cellules prostatiques cultivées avec DHT de 50%. Sans DHT, une légère augmentation des cellules a été démontrée. Les auteurs disent que l'effet cytotoxique de BAZ est dû à l'effet osmotique et que la DHT aiderait à un effet au long terme du traitement par BAZ (Schmitt et al, 1987).

Nous allons étudier les effets de racines d'ortie sur la prolifération cellulaire sur du tissu hypertrophié prostatique (Enderle-Schmitt et al, 1988). Pour cette étude, des cellules prostatiques hypertrophiées humaines seront prélevées par biopsie et mises en contact avec 5 fractions de BAZ pendant 6 semaines. Toutes ces fractions ont inhibé la croissance cellulaire. Au microscope aucune modification n'est visible. Le métabolisme de la testostérone est inchangé. Il est par contre rendu compte que nous avons une concentration réduite de récepteurs

à l'EGF (facteur de croissance épidermique sécrété par le tissu prostatique). BAZ a donc un effet sur l'expression de ces récepteurs de croissance.

Nous allons maintenant parler d'une étude (Hirano et al, 1994) qui examine les effets des extraits de racines d'ortie et de leurs composés stéroïdiens sur le système enzymatique ATPase Na⁺ K⁺ dans l'HBP. Le système enzymatique ATPase Na⁺ K⁺ est impliqué dans la liaison des androgènes sur les récepteurs aux stéroïdes situés au niveau des cellules prostatiques. Une fraction ATPase Na⁺ K⁺ membranaire a été préparée à partir de cellules prostatiques d'un patient souffrant d'HBP. Différents extraits d'ortie sont préparés à l'aide de solvants différents (hexane, éther, acétate d'éthyle, butanol). Ils ont montré une inhibition allant de 28 à 82% de l'activité enzymatique. Parmi les composés actifs de ces extraits, les phytostérols inhibent l'activité enzymatique de 23 à 67% pour des concentrations allant de 10⁻⁶ à 10⁻³M. Les phytostérols auraient donc une action inhibitrice sur le système enzymatique ATPase Na⁺ K⁺ membranaire des cellules prostatiques et donc empêcherait la prolifération cellulaire de ces dernières.

Wagner et al (1995), ont étudié la liaison de l'UDA à l'EGF, l'action de l'inhibition de l'UDA sur l'EGF dans trois tests :

- Inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF
- Liaison de l'EGF/ bFGF (basic fibroblast growth factor) aux cellules Hela
- Liaison de l'EGF aux cellules A431 (cellules cancéreuses, cellules qui sont utilisées dans la recherche car elles possèdent à leur surface de nombreux récepteurs à l'EGF).

L'UDA et notamment la N-acétylglucosamine, spécifique de l'UDA, inhibe pour des concentrations de 5µg/ml, 50% des liaisons de l'EGF aux cellules tumorales. Les cellules A431 ont été choisies car elles possèdent un grand nombre de récepteurs à l'EGF. Il a été prouvé que l'UDA inhibe la liaison de l'EGF marqué à son récepteur pour des concentrations allant de 500ng/ml à 100µg /ml. Les auteurs suggèrent que l'UDA joue un rôle prépondérant sur la prolifération cellulaire prostatique en bloquant ses récepteurs à l'EGF.

Des études ont été réalisées chez le chien et le rat avec des résultats contradictoires. Ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'homme notamment pour le rat, qui ne peut développer naturellement d'HBP. Les résultats de ces études sont efficaces pour comparer les effets des différents extraits de racines d'ortie entre eux ou avec un produit de synthèse (Chrubasik et al, 2007 ; American Herbal Pharmacopeia, 2010).

Daube en 1988 a réalisé une étude pilote chez le chien souffrant d'HBP et traité par un extrait de racines d'ortie. 10 chiens ont reçu pendant plus de 100 jours des doses de 300mg/10kg de BAZ. Une échographie a montré une diminution de 30% du volume de la prostate et une diminution de 20% du taux de testostérone. Seulement il a été montré qu'il y avait une co-action d'un composé stéroïdien : l'acétate d'hécogénine. On a ainsi fait 2 groupes de 10 chiens ayant reçu respectivement 0,5 et 5mg/10kg de ce composé stéroïdien. Il a été constaté respectivement une diminution de 14 et 29% du volume de la prostate et une diminution plus importante de la testostérone chez le groupe avec plus de composé stéroïdien.

Nous allons nous tourner vers une étude de Koch (1995), qui tente de comprendre les mécanismes d'action des racines d'ortie avec du chou palmiste, du palmier de Floride et des graines de courge dans le traitement de l'HBP.

Pour cela, il sera implanté dans le tissu stromatique prostatique des souris adultes, du tissu du sinus urogénital (il y a un effet du tissu fœtal de souris sur la stimulation de la croissance des glandes prostatiques chez des souris adultes). Un groupe contrôle aura subi une opération fictive. On administre dans les deux groupes des doses journalières de 10-250mg/kg de Prostagutt Forte® (mélange de 320mg de chou palmiste et 240mg d'extrait de racines d'ortie). Dans le groupe ayant subi l'opération, nous ne constatons aucun effet sur la taille et la structure de la prostate hypertrophiée. Par contre chez le groupe témoin, il y a diminution dose dépendante de la quantité d'ADN, qui est un marqueur cellulaire et qui indique donc une diminution du nombre de cellules. Une corrélation entre quantité ADN et DHT a été observée par les auteurs. En effet, ils ont supposé que les médicaments diminuent la DHT et diminuent donc par ce fait la quantité d'ADN. Pour déterminer si la diminution de l'ADN est liée à un retrait de la DHT, les rats ont reçu des doses de PGR de 460, 230 et 115mg/kg. Les fragments d'ADN ont augmenté proportionnellement à la dose bien que les changements n'aient pas été significatifs.

D'autres études de Lichius et Muth (1997) et Lichius et al (1999) ont montré les effets inhibiteurs des extraits de racines d'ortie ainsi que de leurs composants sur l'HBP induite chez la souris. Parmi les différents extraits de racines d'ortie, seul l'extrait méthanolique à 20% a montré une diminution significative de la prolifération cellulaire de l'ordre de 51%. Cependant, il n'a pas été démontré d'effet inhibiteur sur la croissance cellulaire de la prostate pour l'UDA.

Des études cliniques ont aussi été réalisées. Peu d'études sont disponibles concernant les changements morphologiques des cellules prostatiques et certaines durant plus de 12 mois ne donnent pas de conclusions définitives sur le rôle et effet des racines d'ortie sur l'HBP.

Ziegler (1983) a réalisé une étude au microscope à fluorescence pour 31 patients souffrant d'HBP et ayant été traités par BAZ pendant 20 semaines. Toutes les 4 semaines, une biopsie est réalisée et elles ont en effet montré au cours du temps une évolution morphologique des cellules prostatiques avec changements nucléaires et cytoplasmiques : augmentation de la taille du noyau et condensation, changement de l'œdème cytoplasmique et formation de vésicules accrue. Ces résultats montrent une activité biologique diminuée.

Une étude au long terme (5 ans) est réalisée chez 20 patients souffrant d'HBP et donc traités par BAZ pendant 5 ans (Ziegler, 1987). Après 30 semaines, on constate chez 81% des patients une augmentation du volume du noyau de 50%. L'œdème cytoplasmique se produit après environ 1 an. Cependant les résultats varient d'un individu à l'autre et même si les observations sont faites le même jour, les résultats changent. On ne peut donc pas affirmer le rôle des racines d'ortie sur les changements morphologiques des cellules prostatiques.

Des biopsies sont réalisées sur un groupe contrôle souffrant d'HBP mais non traité et sur un groupe traité par BAZ pendant plusieurs semaines. Une augmentation des noyaux de grande taille a été observée. 2 échantillons ont été prélevés au hasard à 7 jours d'intervalle dans les 2 groupes. Seul le groupe traité par BAZ depuis 7 jours, a montré des taux de Zn significativement plus faibles par rapport au groupe témoin (Schubert, 1988).

2.4) Action sur la 5 α réductase

La 5 α réductase est une enzyme qui assure la transformation intra-prostatique de la testostérone en DHT. La DHT est 30 fois plus active que la testostérone car possède une affinité 5 à 10 fois plus élevée pour les récepteurs aux androgènes que cette dernière. Un niveau élevé en DHT est donc un facteur de risque pour l'HBP et le cancer de la prostate puisque la croissance de la prostate est directement liée aux récepteurs aux androgènes.

Une étude de 2015 de Moradi et al., a voulu montrer le rôle de la testostérone, du moins son implication ou non dans l'augmentation de taille de la prostate chez des rats atteints de HBP. Pour cela, 25 mâles rats adultes souffrant d'HBP ont été choisis et divisés en 5 groupes au hasard. Le groupe 1 est le groupe contrôle, pas de traitement, que de la nourriture ; le groupe 2 reçoit 10mg/kg de testostérone en sous-cutané ; le groupe 3 reçoit 50mg/kg d'extrait de racines d'ortie par voie orale ; le groupe 4 reçoit 10mg/kg de testostérone en Sc et 50mg/kg d'extrait de racines d'ortie par VO ; le groupe 5 reçoit 10mg/kg d'huile d'amande en SC. Après 6 semaines, poids et volume de chaque lobe prostatique sont mesurés et des échantillons sont prélevés. Les sections prélevées sont enduites de paraffine et colorées avec éosine et hématoxyphilline. Les résultats de cette étude ont montré une corrélation entre l'augmentation du volume et poids de la prostate, et la prise de testostérone. Histologiquement et histométriquement, les résultats montrent que les lobes dorsal et latéral n'ont pas trop changé contrairement aux lobes antérieur et ventral. L'étude a montré aussi que les extraits de racines d'ortie ont eu un réel effet bénéfique sur la taille de la prostate, les alvéoles pliées ont significativement diminuées dans le lobe ventral.

En 1993, on a comparé l'action du Finastéride® (inhibiteur de la 5 α réductase) et des effets des extraits des racines d'ortie sur les tissus venant d'un adénome prostatique. Pour se rendre compte de leur action sur la 5 α réductase, ce sont les taux de DHT qui seront mesurés. Les concentrations ayant été administrées n'allant que jusque 500ng/ml, les extraits de racines d'ortie, contrairement au finastéride, n'ont montré aucun effet. Une autre étude réalisée en 1994 n'a pas montré d'incidence des extraits de racines d'ortie sur la transformation de la testostérone en DHT.

Une étude en 1996 (Hartmann et al, 1996 ; Chrubasik et al, 2007) a montré qu'à la concentration > 12mg/ml, un extrait méthanolique de racine d'ortie a inhibé la 5 α réductase. La combinaison avec le prunier d'Afrique n'a montré aucune synergie.

Une autre étude plus récente, 2014, a comparé encore une fois le pouvoir inhibiteur de cinq extraits alcoolique ou aqueux de plante (dont l'ortie) avec celui du Finastéride®. L'activité de la 5 α réductase a été mesurée en utilisant un procédé biochimique. La valeur de la densité optique est mesurée en continu avec un spectrophotomètre ultraviolet. Pourquoi ? car la 5 α réductase utilise comme substrat le NADPH qui a une absorbance spécifique à 340nm. Il est donc évident que plus la NADPH est abondante en fonction du temps, plus l'enzyme est inhibée. Cette étude révèle les pouvoirs inhibiteurs des racines d'ortie et son pouvoir anti androgénique (Nahata et Dixit, 2012 ; Nahata et Dixit, 2014).

2.5) Effet anti-inflammatoire dans l'HBP

Il semblerait que les racines d'ortie jouent un rôle anti-inflammatoire dans l'HBP. En effet, l'HBP serait aussi le résultat d'action de mécanismes inflammatoires, bien que les anti-inflammatoires ne soient pas recommandés (Wagner et al, 1994).

D'après des prélèvements qui ont eu lieu sur la prostate par biopsie, chez des hommes souffrant d'HBP, il a été montré une corrélation entre modifications histologiques et inflammation (Kok Bin Lim, 2017). De plus il a été remarqué que les cytokines pro-inflammatoires sont surexprimées dans les tissus prostatiques (Schenk et al, 2010). Les causes de l'inflammation prostatique restent obscures même si plusieurs causes sont émises : réponse aux dégâts tissulaires à cause de l'infection, réponse auto-immune, obésité et graisse abdominale. Dans une cohorte d'hommes ayant utilisé des AINS ou des statines ont permis d'augmenter significativement le débit urinaire et la diminution du volume prostatique (St Sauver et al, 2011). Les marqueurs inflammatoires peuvent donc être utilisés comme un facteur de risque d'apparition de symptômes urinaires des voies basses. C'est démontré par Choi et al (2012), qui a trouvé une augmentation significative des niveaux de CRP chez les hommes souffrant de symptômes urinaires des voies basses.

Dans les médiateurs inflammatoires nous avons les prostaglandines et leucotriènes qui peuvent contribuer au développement de l'HBP. En additionnant leurs caractères inflammatoires et leur

capacité à induire un œdème, ils peuvent être responsables de la prolifération cellulaire (Miersch, 1993).

Au cours de l'inflammation, nous avons une migration des globules blancs avec libération de différentes enzymes comme l'élastase, la collagénase, la cathepsine G. l'élastase est une protéase catalysant l'hydrolyse de l'élastine (fibre élastique attribuant les propriétés du tissu conjonctif). Son dosage plasmatique est donc un marqueur des affections asymptomatiques inflammatoires du tractus génital masculin, la prostate étant très riche en fibres élastiques. Sa structure est donc fortement dépendante de tous ces facteurs. Les racines d'ortie semblent inhiber la HLE (Human Leucocyte Elastase), et favorise ainsi le maintien de la structure tissulaire prostatique (Kavalali, 2003 ; Koch, 2001).

2.6) Rôle immunomodulateur dans l'HBP

Il a été prouvé que chez 75% des hommes souffrant de prostatite chronique non bactérienne, souvent associé à l'HBP, un processus immunologique est à l'origine de cette pathologie. En effet des anticorps dirigés contre les antigènes de la prostate ont été détectés. Une analyse immuno-histologique des sous-populations lymphocytaires a révélé des différences entre les Ag de surface des tissus prostatiques sains et des tissus prostatiques issus d'HBP (Chrubasik et al, 2007).

L'UDA et les polysaccharides semblent jouer un rôle immunomodulateur sur les lymphocytes T, de façon dose-dépendante, et favoriser la production d'interférons γ par les lymphocytes humains (Wagner et al, 1994 ; Ganzera et al, 2005). Cette prolifération/activation des lymphocytes par l'UDA a bien été prouvée.

3. Etudes cliniques associant les racines *d'Urtica dioica* à d'autres composants et visant à étudier l'amélioration des symptômes liés à l'HBP

Beaucoup d'essais ont été réalisés en faisant varier la durée de l'étude (3 semaines à 4ans), le nombre d'individus (8 à 5000 patients), la composition des extraits très floue, rendent difficile la comparaison entre les études. Mais d'après Chrubasik et al (2007), les études ont montré des résultats probants quant à l'amélioration des symptômes liés à l'HBP et donc la qualité de vie, les effets indésirables étant rares. On peut donc supposer que les formulations à base de racines d'ortie pourraient être utilisées dans la prise en charge de l'HBP. Cependant il convient de les utiliser avec prudence, manquant encore de certaines données.

Etude réalisée en double aveugle sur la sécurité et l'efficacité à long terme de Prostagutt forte® (Lopatkin et al, 2005 ; Lopatkin et al, 2007)

L'étude concerne 257 patients âgés souffrant de symptômes au niveau des voies urinaires basses causés par l'HBP. Ce groupe a été divisé en deux : un groupe traité par Prostagutt forte® (160mg d'extrait de chou palmier et 120mg d'extrait de racines d'ortie) et un groupe placebo.

Pendant deux semaines, les deux groupes n'ont pris que des placebos. Ensuite durant 24 semaines, chaque groupe a reçu en double aveugle 1 capsule deux fois/jr soit de médicament soit de placebo. Il s'en est suivi un contrôle pendant 24 semaines des 2 groupes. Et enfin pendant 48 semaines de suivi, les deux groupes ont pris le PRO 160/120.

L'efficacité du traitement s'est basée sur l'évaluation des symptômes au niveau des voies urinaires inférieures au moyen de l'IPSS, de la qualité de vie, du débit urinaire et des échographies.

Au bout de 24 semaines, il s'est révélé que les patients traités par PRO 160/120, ont présenté une réduction plus élevée de l'IPSS (6) que le groupe placebo (4).

Au bout de 96 semaines, il a été remarqué entre le début et la fin, une diminution de l'IPSS de 53% (9points), une diminution du volume résiduel urinaire de 44%, une augmentation du débit urinaire de 19%. Même les patients au départ traités par placebo et ayant pris ensuite du PRO

160/120, ont vu une amélioration de des symptômes urinaires. La tolérance du PRO 160/ 120 est comparable à celle du placebo.

On peut donc dire en conclusion que les effets du PRO 160/120 sont supérieurs à ceux du placebo, avec une tolérance comparable, sur l'amélioration des troubles urinaires, d'après principalement l'IPSS. Les effets seront à la fois sur les symptômes irritatifs qu'obstructifs pour des patients présentant des troubles variables.

Une étude quasi comparable a été réalisée pour comparer les effets de *Serenoa repens* seul et les effets de *Serenoa repens* associé à *Urtica dioica* racines (Prostagutt forte®), sur les symptômes associés à l'HBP (Ibiskev et al, 2019). Il a ainsi été démontré de part cette étude que *Serenoa repens* avait un rôle certain au niveau de l'HBP avec diminution du Qmax, diminution du volume résiduel post-mictionnel, diminution de la sévérité des troubles urinaires et diminution de l'inflammation dans le tissu prostatique. Cependant, les patients ayant reçu Prostagutt forte® ont des résultats encore meilleurs concernant tous ces critères. On peut parler d'effet synergique (Ooi et al, 2017).

Etude de Safarinejad (2005) : le but est de déterminer les effets d'un traitement à base de racines d'ortie, dans le soulagement des symptômes des voies urinaires inférieures, suite à une HBP.

Matériel et méthode :

Etude réalisée en double aveugle, randomisée, chez un groupe de 620 patients, pendant 6 mois, traité soit par placebo, soit par du BAZOTON®.

305 patients seront traités par la racine d'ortie et 315 par le placebo. Les résultats seront basés sur l'évaluation de l'IPSS par le patient, le résidu vésical post-mictionnel, le débit urinaire maximum, le dosage de la PSA, l'évaluation des taux de testostérone et la taille de la prostate.

A la fin des 6 mois d'études, l'administration à l'aveugle s'arrête et les deux groupes prendront du BAZOTON® pendant encore 18 mois.

Résultats :

558 patients, soit 90%, ont répondu à l'étude. 232 patients/ 287 pour le groupe traité à l'ortie, a trouvé une amélioration des symptômes, alors que seulement 43/ 271 patients dans le groupe placebo. L'IPSS est passé de 19,8 à 11,8 pour le groupe traité à l'ortie alors que pour le groupe placebo il passe de 19,2 à 17,7. Le débit urinaire est augmenté de 8,2ml/s pour groupe ortie et de 3,4ml/s pour groupe placebo et pour le groupe ortie le volume résiduel vésical post

mictionnel passe de 73 à 36ml (pas de changement pour placebo). Le taux de PSA et testostérone restent inchangés pour les deux groupes et concernant la taille de la prostate, seul le groupe de l'ortie est concerné par une petite diminution de taille.

Effets anti-prolifératifs et anti-inflammatoires chez des souris souffrant d'HBP (Pigate et al, 2019), étude réalisée avec le WS®1541 associant *Serenoa repens* et *Urtica dioica* racines.

WS® 1541 est un médicament phytopharmaceutique combiné associant un extrait lipophile de graines de *Sabal serrulata* (WS® 1473) et un extrait éthanolique aqueux de racines d'*Urtica dioica* (WS 1031). Dans de nombreux pays, il est reconnu que l'on peut utiliser les racines d'ortie dans les troubles des voies urinaires basses et dans le traitement de l'HBP. Les études cliniques ont démontré l'effet de cette combinaison unique dans le traitement des troubles associés à l'HBP mais cependant les mécanismes d'action ne sont pas caractérisés. Nous avons utilisé un modèle de souris transgénique pour le gène Pb-PRL (Probasin-Prolactin) dans lequel la surexpression de PRL, entraîne de nombreuses caractéristiques des maladies humaines comprenant le tissu hypertrophié, hyperplasie épithéliale, inflammation et symptômes urinaires des voies basses. La prolactine (PRL) est présente chez l'homme en petite quantité et à un taux élevé lors de cancers de prostate ce qui vient affecter négativement les niveaux de testostérone. La prolactine stimule la 5 α -réductase et entraîne donc un taux élevé de DHT. Elle modifie également les taux de Zn, acide citrique et fructose (boowiki.fr).

Six mois plus tard, les souris mâles hétérozygotes pour Pb/ PRL, ont été distribués au hasard en cinq groupes (11-12 animaux/ groupe) traités oralement pendant 28 jours consécutifs avec WS® 1541 (300,600,900mg/kg/jr), avec comme référence le Finastéride (inhibiteur de la 5 α -réductase à 5mg/kg/jr) ou l'huile d'olive (5ml/kg/jr). L'administration de WS® 1541 était bien tolérée et avait un effet dose-dépendante sur la réduction de la taille de la prostate (contre l'huile d'olive), statistiquement significative à deux doses max différentes. Cet effet était accompagné d'un effet anti-prolifératif des cellules prostatiques évalué par la diminution de l'expression de Ki-67 (PCR et immunohistochimie). L'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération et est présent dans les cellules prolifératives (Cuylen et al, 2016).

Au contraire le Finastéride n'a pas montré, ou très légèrement, d'effets sur ces paramètres. L'action inhibitrice de croissance de WS® 1541 a été accompagnée par un fort effet anti-inflammatoire, prouvé comme étant une diminution de la perméabilité des cellules exprimant le leucocyte commun avec Ag CD45.

La PCR de 23 gènes sélectionnés pro-inflammatoires, a confirmé l'effet élevé du potentiel anti-inflammatoire de WS® 1541 comparé au Finastéride.

L'approche thérapeutique implique l'utilisation de drogues qui agissent sur les concentrations et action de la testostérone, qui réduisent la taille de la prostate et affecte les récepteurs α -adrénergiques pour diminuer l'obstruction des voies urinaires en diminuant la contraction des muscles lisses (Dhouibi et al, 2019).

Nous pouvons conclure d'après les résultats de toutes ces études, que les extraits de racines de racines d'ortie ont un intérêt thérapeutique positif sur les symptômes urinaires liés à l'HBP. Nous remarquons ceci dit une différence entre le fait d'utiliser les extraits seuls ou associés. Seuls, nous avons une amélioration des symptômes, une diminution du score de l'IPSS et une augmentation du débit urinaire. Quand l'extrait est associé, dans la majorité des études, au palmier nain, on parle de synergie. Les effets sont amplifiés et on constate également une diminution du volume résiduel. Il reste tout de même un point négatif : la majorité des extraits utilisés ne sont pas standardisés ce qui laisse les résultats un peu flous et nous sommes la plupart du temps dans la supposition quant aux constituants responsables de l'action prouvée.

Partie IV : Conseils à l'officine et compléments alimentaires disponibles dans le traitement de l'HBP

La racine d'ortie inscrite à la Pharmacopée française est autorisée dans les compléments alimentaires depuis le 17 juillet 2014 (Pharmacopée française 2012, JO 2014). On parle de compléments alimentaires car ils complètent l'alimentation, ils viennent compléter l'apport alimentaire. Ils répondent à la législation alimentaire et non celle des médicaments (Ossart, 2007). Tout ce qui entre dans sa composition doit donc être autorisé à l'alimentation. Leur étiquetage, comme tout complément alimentaire, doit préciser qu'il s'agit d'un complément, doit comporter analyse nutritionnelle, composition en macro et micro nutriments, doit comporter une mention recommandant de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin ou pharmacien). Elle est aussi inscrite à l'EMA (EMA.fr.2008). En Allemagne la commission E du BfArM (Liste der Monographien der E-Kommission 2015) autorise d'utiliser la racine d'ortie en cas de difficultés urinaires liées aux stades I et II de l'HBP (EMA.fr.2008 ; Wichtl et Anton 2003 ; Bruneton, 2009 ; Guedira et al., 2009). La racine d'ortie est utilisée depuis plus d'une trentaine d'années en Europe.

Dans cette partie nous nous intéresserons à la description des caractères organoleptiques de la racine utilisée en thérapeutique, puis nous citerons les spécialités disponibles, à base de racines d'ortie, dans le traitement de l'HBP. Il ne s'agira pas d'un catalogue énumérant tous les compléments alimentaires, mais nous ne citerons que les spécialités qui se rapprochent le plus des extraits utilisés, seuls ou en association, dans les études précédentes. Cependant il nous restera difficile de faire ces rapprochements, étant donné que la dispersion des procédés d'obtention des extraits végétaux, rendent leur composition non standardisée et parfois un peu floue. Mais nous allons tenter de nous en rapprocher un maximum. Nous y associerons quelques conseils.

1. Description de la drogue

Description : le rhizome cylindrique est constitué de fragments de racines gris-brun plus ou moins longs, au niveau des nœuds, d'environ 5mm d'épaisseur, irrégulièrement courbés, possédant des stries longitudinales distinctes. Quand nous coupons la racine transversalement, nous voyons qu'à l'intérieur, c'est creux, et qu'au niveau de la coupe, c'est dur et fibreux (wikipédia.fr).

Odeur et saveur : peu caractéristiques



Figure 15 : fragments de racines d'ortie

La poudre observée au microscope (hydrate de chloral), présente quelques macles d'oxalate de calcium, des fragments de suber, de vaisseaux et de fibres, ces dernières étant isolées ou groupées, à paroi épaisse et lignifiée. La racine d'ortie contient au minimum 7% de matière extractible (Bruneton, 2004).

Les racines seront récoltées au début de l'automne, avant la floraison, là où les molécules actives sont le plus concentrées. Ne seront pris que les rhizomes « pleins », car les « creux » auront tendance à avoir la constitution de la tige (wikipedia.fr).

2. Formes d'utilisation

La drogue est utilisée sèche, en infusion ou décoction, en extrait fluide et en extrait sec. Nous ne nous attarderons pas sur les infusions et décoctions (annexe 11). Seuls les extraits nous intéressent et sont utilisés pour réaliser les compléments alimentaires.

Les extraits : le marché propose diverses marques d'extraits biologiques de racines d'ortie, souvent normalisés, présents sous format liquide ou bien dans des capsules ou gélules. Le choix dépendra de la préférence de chacun mais dans tous les cas il faudra suivre les indications des fabricants concernant le mode d'emploi et les dosages à respecter (topsanté.fr). Pour les désigner, le terme EPS est souvent employé : Extrait de Plantes fraîches Standardisé. Ces EPS sont obtenus à partir d'un procédé breveté et innovant, sans alcool et sans sucres ajoutés, avec une teneur garantie en principes actifs.

Comment sont fabriqués ces EPS ? (mesoigner .fr)

- Récolte des racines en automne
- Les racines sont congelées 24h suivant la récolte, pour stopper les processus biologiques et enzymatiques pouvant être à l'origine de sa dégradation et permet ainsi de préserver la qualité des composants actifs. La chaîne du froid sera conservée jusqu'à son acheminement.
- Broyage de la plante congelée : étape très importante avant l'extraction, le broyage à froid consiste à réduire la plante en fines particules, toujours à basse température, afin de conserver les composés de la plante. Cette étape permet d'optimiser l'extraction des composés par les solvants, la surface en contact étant plus importante.
- La lixiviation alcoolique : elle consiste en une extraction du maximum de composés de la plante à l'aide de solvants de degrés alcooliques différents, tout en préservant leur intégrité
- Le recueil des extraits : les différentes fractions de la plante, eau et alcool sont recueillis
- L'évaporation sous vide : l'alcool est évaporé sous vide

- La standardisation : le « concentré » d'extraits de plantes ainsi obtenu est mélangé à de la glycérine d'origine végétale, en fonction de la galénique finale, ou à de la fibre d'accacia d'origine biologique.

Les extraits fluides : extrait (1 :1) : obtenu par extraction avec de l'éthanol à 30, 40 ou 45% V/V (EMA.fr, 2008 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Guedira et al, 2009)

Les extraits secs : Il en existe plein. Dans nos études, comme nous l'avons dit dans la partie II, il sera utilisé des extraits de *Sabal serrulata* au ratio de 10-14,3 :1 avec pour solvant l'éthanol à 90%, et concernant *Urtica dioica* ratio de l'extrait de 7,6-12,5 :1 avec pour solvant l'éthanol à 60%.

Selon le titre de l'alcool, il faut bien sûr se dire, que l'activité de l'extrait sera bien différente.

La dose journalière est de 4 à 6g de racines brutes ou bien de 0,6 à 1,2g d'extrait méthanolique (20%) sec.

La posologie de la Commission E est de 4 à 6g de racines fraîches d'orties. La forme la plus couramment utilisée est l'extrait fluide 1 :1 (à 45% d'alcool) à une dose de 1,5 à 7,5ml/ jr en 1 à 3 prises (Guedira et al, 2009 ; Liste der Monographien der E-Kommission 2015).

3. Exemples de compléments alimentaires disponibles à base de racines d'*Urtica dioica*, dans le traitement de l'HBP et conseils associés

Dans les traitements allopathiques utilisés aujourd'hui, nous avons les α -bloquants qui dilatent les vaisseaux au niveau du sphincter (OMIX®, XATRAL®), les inhibiteurs de la 5 α -réductase (AVODART®, PROSCAR®), le tadalafil à 5mg. Mais il faut savoir que ces traitements, principalement les inhibiteurs de la 5 α -réductase, ont énormément d'effets secondaires, comme

des troubles de l'érection, une diminution de la libido, l'éjaculation rétrograde, ce qui vient encore alourdir la pathologie de l'HBP. Celle-ci n'a aucune incidence sur la sexualité. Nous pouvons rassurer le patient quant à cela. C'est un sujet sensible, car nous touchons à une certaine intimité mais nous nous devons d'être à l'écoute et de prévenir. Interpelons-nous quand un homme d'une cinquantaine d'années souffre de réveils nocturnes avec miction obligatoire. Les compléments alimentaires peuvent venir aider à soulager ces symptômes et améliorer le quotidien, et ce avec beaucoup moins d'effets indésirables. Nous pouvons utiliser la racine d'ortie seule, en traitement d'attaque ou d'entretien, ou associée à d'autres plantes. Il est reconnu qu'en association, *Urtica dioica* semble être plus efficace, par un effet synergique certain, avec les autres constituants. Même si l'utilisation des racines d'*Urtica dioica*, apporte un confort urinaire en particulier nocturne, sa consommation ne dispense pas les patients d'une surveillance médicale appropriée de la fonction urinaire globale et nous nous devons de lui rappeler. Voici des exemples de présentation se rapprochant au maximum de ceux utilisés dans nos études rapportées.

***Urtica dioica* racines seules**

Il est compliqué de trouver une formule en association avec *Urtica dioica* racines avec une formule à celle ressemblant aux études réalisées. Il est donc possible aussi d'associer du PERMIXON® (*Serenoa repens*) à un complément alimentaire à base simplement de racines d'*Urtica dioica*.

Complément alimentaire / forme	laboratoire	composition	posologie
Extrait fluide	Phytostandard (soin-et-nature.com)	<i>Urtica dioica</i> racines et glycérine	5ml 1à 2fois/jr pendant 9 à 18jours En dehors repas avec de l'eau

Comprimé de racines d'ortie	Renaissance (123gelules.com)	400mg de poudre de racines d'ortie par gélule	2 à 3cp/jour
Gélules de racines d'ortie	Arkopharma (arkopharma.fr)	280mg/gél d'un mélange de poudre <i>Urtica urens</i> et <i>Urtica dioica</i>	1 à 3gél/jour avant les repas

Tableau 2 : types de compléments alimentaires existants à base de racines d'*Urtica dioica* seul avec leurs compositions et posologies

La composition de ces compléments alimentaire reste floue concernant les composants extraits des racines d'ortie. La seule indication que nous avons, concerne les gélules de racines d'ortie que nous savons titrées à 0,04% en bêta-sitostérol.

Urtica dioica en association

Complément alimentaire/forme	laboratoire	composition	posologie
Granions® PROSTATE	Granions Easyparapharmacie.com	Extrait racine d'ortie 360mg, extrait <i>Saw palmetto</i> 200mg, huile pépins de courge 144mg, extrait <i>Pygeum africanum</i> 100mg, Zn, Lycopène	2 gél le matin au petit déjeuner pendant 20jours à renouveler 3 mois min
PROSTASECURA®	Phytoresearch Nature-et-forme.com	Racine d'ortie 114mg, pépins de courge 303mg, <i>Serenoa repens</i> 162mg, écorce de <i>Pygeum africanum</i> 153mg, Zn	2 gél / jour

PROSTAREGUL®	Nutravance Nutravance.fr	Extrait de racines d'ortie 120mg, extrait sec de palmier nain 100mg, extrait sec de Prunier d'Afrique 100mg, huile de pépins de courge 50mg, Zn, Se, lycopène, lin	Attaque : 1gélule matin et soir Entretien : 1 gél le soir
---------------------	-----------------------------	--	--

Tableau 3 : types de compléments alimentaires à base de racines d'Urtica dioica en association avec leurs compositions et leurs posologies

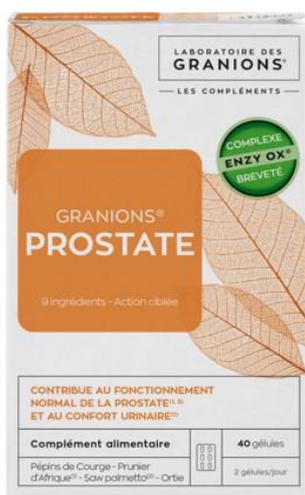


Figure 16: granions prostate (easyparapharmacie.com)

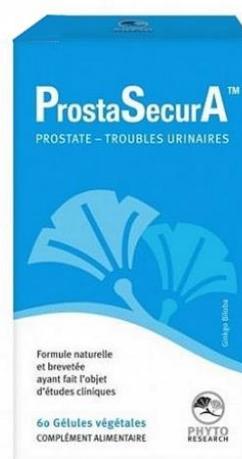


Figure 17: gélules de Prostasecura(nature-et-forme)



Figure 18: ProstaRegul® (nutravance.fr)

Nous avons dit auparavant que le syndrome métabolique serait une des composantes de l'apparition de l'HBP. La détoxification est donc très importante pour lutter contre l'HBP. Les enzymes de détoxification utilisent le Zn^{2+} et le Se comme substrat. C'est pourquoi c'est important d'en avoir dans la composition des compléments alimentaires. Avec ces compléments nous diminuerons donc le stress oxydatif, nous augmenterons la qualité de vie et principalement nous diminuerons le volume de la prostate.

Il est essentiel dans nos conseils de rappeler à notre patient que l'hygiène de vie est importante : pratiquer une activité physique régulière, pas trop d'alcool, pas de tabac, une alimentation saine riche en oméga 3 et oméga 6 (viandes blanches, huile d'olive, poissons...).

Parmi les autres conseils, de façon générale, nous pouvons parler de la durée de traitement. Il sera en effet conseillé de réaliser le traitement cinq mois minimum pour avoir un effet durable et optimal (Guedira et al, 2009). Il n'y a pas de durée maximale. Et pour les traitements à base uniquement de racines d'ortie, il sera conseillé de réaliser le traitement en l'accompagnant de PERMIXON® ou TADENAN®. Parmi les contre-indications, seules allergies et HS à l'un des constituants est mentionnée (Wichtl et Anton, 2003). Les racines d'ortie seront à éviter pendant la grossesse et l'allaitement, en raison de son effet sur le métabolisme androgénique et oestrogénique. Dans les mises en garde et précautions d'emploi (EMA.fr, 2008 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Guedira et al, 2009), nous éviterons de l'utiliser avant 12 ans, aucune donnée n'étant connue. Par ailleurs, nous savons que les racines atténuent les symptômes aux stades I et II, mais en cas de symptômes persistants tels que fièvre, spasmes, miction douloureuse, sang dans les urines, ne pas hésiter à se rapprocher d'un médecin. Parmi les effets indésirables (EMA.fr, 2008 ; Wichtl et Anton, 2003), les plus connus et rencontrés, sont les effets gastro-intestinaux avec nausées, diarrhées, flatulences, constipation, brûlures d'estomac, et des réactions allergiques. Une prise trop prolongée de racines d'ortie (plusieurs années) pourrait provoquer une diminution de la libido et une impuissance (Chrubasik et al, 2007). Concernant la toxicité, la DL50 chez le rat est supérieure à 30g/kg par voie orale.

Comme tous conseils à l'officine, nous devons donc prendre le temps, de comprendre quel type de patient nous avons en face de nous : l'âge ? les symptômes ? déjà traité ? déjà essayé quelque chose en monothérapie ? allergies connues ? maladie naissante ? voilà toute une liste de questions (non exhaustive) qui nous aideront à orienter le patient sur telle ou telle spécialité et de dire la posologie.

J'aurais souhaité connaître les composants exacts extraits des racines d'*Urtica dioica* pour faire la relation avec les études mais mes recherches n'ont menées à aucune information supplémentaire.

Conclusion

Peu de plantes suscitent de la part de l'homme des réactions aussi contrastées que la Grande Ortie. Beaucoup d'entre nous la considèrent comme une mauvaise herbe dont ils n'apprécient guère les tendances envahissantes, ni les brûlantes démangeaisons qu'elles provoquent, lorsque nous touchons feuilles ou tiges.

Nous ignorons généralement, que ses peuplements importants dans notre paysage, sont tout simplement la conséquence d'un empoisonnement des sols, dû à l'épandage du lisier, dont la teneur élevée en azote provoque la prolifération de certains végétaux comme l'ortie. Tout le monde connaît l'ortie, mais pourtant, peu de personnes ont une idée précise des vertus de cette compagne fidèle de notre nature. Cette plante précieuse pour la biodiversité, l'est aussi pour notre alimentation et notre santé.

Pour nous, qui nous sommes intéressés dans cet ouvrage aux bienfaits des racines dans l'amélioration des symptômes liés à l'HBP, nous avons pu voir au travers des études que les racines d'*Urtica dioica*, jouaient un rôle certain dans l'aide au traitement de l'HBP, aux stades I et II, pathologie masculine fréquente en relation avec une hormone : la testostérone. C'est en s'opposant à l'action de cette hormone, que les composants de la racine d'ortie permettent une diminution du volume prostatique d'environ 70%, donc une diminution de levers nocturnes, et une meilleure évacuation des urines par la vessie. Les racines d'*Urtica dioica* ont donc une action sur la sphère génitale masculine incontestable de par son action anti-inflammatoire.

Nous avons cependant rencontré un souci dans l'élaboration de nos conclusions. Le fait que nos études soient basées sur des extraits non standardisés, dont nous ignorons même parfois la constitution, rendent l'interprétation des résultats beaucoup plus compliquée. Nous savons que les essais à base de racines d'ortie apportent un résultat concluant concernant le traitement de l'HBP, mais nous ne savons pas réellement quel constituant entre en jeu et à quelle proportion. Tout ceci pour en arriver au fait, qu'il est encore difficile de ne conseiller que la racine d'ortie à l'officine, ne sachant pas si nos compléments alimentaires ont une constitution se rapprochant aux extraits utilisés dans nos études. Cependant, nous avons vu qu'il existait des compléments alimentaires associant généralement pépins de courge, palmier nain et racines d'*Urtica dioica*. D'après nos études, pour le coup, nous en savons un petit peu plus sur la constitution des extraits et pouvons dire que ces compléments alimentaires peuvent être

conseillés à l'officine et ce, sans risque. L'effet d'association, jouera un effet synergique positif même, si nous ignorons si la racine d'ortie joue un rôle primordial ou si ce sont les autres constituants. Beaucoup d'études sont encore en cours, et des précisions seront certainement apportées concernant la constitution des extraits. Beaucoup plus répandues en Allemagne où la phytothérapie est largement pratiquée et où les compléments alimentaires délivrés correspondent à ceux utilisés dans nos études, elles ne sont qu'au début de leur apogée en France. Le fait de ne présenter aucune toxicité représente en plus un atout majeur pour soigner l'HBP, là où certains traitements ne sont pas tolérés et présentent de nombreuses contre-indications. L'ortie convient à tout un chacun ! A l'heure où le « bio » est largement prisé, les racines d'*Urtica dioica* ont tout à fait leur place, dans l'aide au traitement des troubles urinaires liés à l'HBP, certainement quand nous aurons un peu plus de recul et que des extraits standardisés seront utilisés pour les études. Elle ne nous a pas encore révélée tous ses secrets !

Bibliographie

Akbay P, Basaran AA, Undeger U and Basarn N. In vitro Immunomodulatory Activity of Flavonoid Glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytotherapy Research* 2003 ; 17(1) : 34-37.

Alford L. Urtication for Musculoskeletal Pain ?. *Pain Medecine* 2008 ; 9(7) : 963-965.

Altwein J.E., Rübben H. Urologie. In : Enke-Reihe zur AO. 3^{ème} edition, Enke Verlag : 218-231.

Andrew S, Pullin and Guilbert E. The Stinging Nettle, *Urtica Dioica*, Increases Trichome Density after Herbivore and Mechanical Damage, *Oikos* 1989, vol.54, n°3, 275-280.

Appel LJ, Moore TJ, OBarzanek E. « A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASM Collaborative Research Group »,1997. *N Engl J Med* ; 336 : 1117-24. PMID 9099655.

Avci G, Kupeli E, Eryavuz A, Yesilada E, Kucukkurt I. Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 2006 ; 107(3) : 418-423.

Bach D. Planzliche Urologika bei benigner Prostatahyperplasie *Apotheker- Journal* 18/7, 1996 : 6-12.

Belin N, Fusi C, Bontemps F. L'adénome de la prostate. *Le moniteur des pharmaciens* N°94, 8 mai 2010 ; Cahier II N° 2830.

Bertrand B. *Les secrets de l'Ortie*. 10^{ème} Ed. Ed de Terran, Aspet, 2010.

Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A. Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 2003 ; 74 (7-8) : 677-681.

Bontemps F, Le Craz S, Housieaux E, Gressier B, Emile C. Analyses biologiques (partie 2). Le moniteur des formations, cahier N° 2, 31 octobre 2009 ; N°2800.

Bonnabel – Blaise M. Santé et bien-être par les plantes, conseil et recette d'une herboriste d'aujourd'hui. Ed Edisud, 2011.

Botineau M. Guide des plantes comestibles en France, 2013. Humensis : 142.

Broer J, Bert B. Immunosuppressant Effect of IDS 30, a Stinging Nettle Leaf Extract , on Myeloid Dendritic Cells in Vitro. The journal of rheumatology 2002 ; 29(4) : 659-66.

Bruneton J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales.4^{ème} Ed. Tec&Doc. 2009.

Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, Parsons TJ, Blümle A, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal product in the treatment of arthritis. Part 2 : Rheumatoid arthritis. Phytotherapy research 2009 ; 23(12) : 1647-1662.

Carter A.Mitchell, Ramessar K, O'Keefe B. Antiviral lectins : Selective inhibitors of viral entry. Antiviral Research, 2017. 142 : 37-54.

Celik I and Tuluçe Y. Elévation Protective Rôle of Camellia sinensis and Urtica dioica Infusion against Trichloroacetic Acid-Exposed in rats. Phytother. Res 2007 ; 21(11) : 1039-1044.

Cetinus E, Kiling M, Inanc F, Belge Kurutas E and Buzkan N. The rôle of Urtica dioica (Urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. Tohoku J. Exp Med. 2005 ; 205(3) : 215-221.

Chaurasia N and Wichtl M. Sterols and steryl glycosides from Urtica Dioica. Journal of Natural Products 1987 ; 50(5) : 881-885.

Chaurasia N, Wichtl M. Flavonol glycosides from Urtica Dioica. Planta Medica 1987 ; (5) : 432-434.

Choi WS, Lee WK, Lee SK, Cho ST, Kim DH. Is high-sensitivity C-reactive protein, associated with lower urinary tract symptoms in aging men ? Results from the Hallym aging study. Korean J Urol, 2012 ; 53 :335-41.

Christensen R, Bliddal H. Is Phytalgic® a Goldmine for Osteoarthritis Patients or Is there Something Fishy about This Nutraceutical ? A summary of Findings and Risk-of-Bias Assessment. Arthritis Research & Therapy 2010 ; 12(1) : 105. Doi : 10.1186/ar2909.

Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Garbner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba Urticae dioicae in acute arthritis : A pilot study. Phytomedicine 1997 ; 4(2) : 105-108.

Chrubasik JE, Roufogalis B, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II : Urticae radix. Phytomedicine 2007 ; 14(7-8) : 568-579.

Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I : Herba urticae. Phytomedicine 2007 ; 14(6) : 423-435.

Couplan F. Le règne végétal : plante sauvage et comestible. Ed sang de la terre, 2009.

Couplan F. Petit Larousse des plantes médicinales, 2009.

Cummings A.J, Olsen M. Mechanism of action of stinging nettles. Wilderness and Environmental Medicine 2011 ; 22(2) : 136-139.

Cuylen Sara, Blaukopf Claudia, Politi Antonio, Müller- Reichert Thomas. « Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes ». Nature, 2016.

Daher CF, Baroody KG, Baroody GM. Effect of Urtica dioica extract intake upon blood lipid profile in the rats. Filoterapia 2006 ; 77(3) : 183-188.

Daoudi A, Aarab L, Abdel-Sattar E. Screening of Immunomodulatory Activity of Total and Protein Extracts of Some Moroccan Medicinal Plants. Toxicology and Industrial Health, 2013 ; 29(3) : 245-53. Doi : 10.1177/0748233711430972.

Dar S, Ahmad F, Ganai A, Yousuf A.R., Balkhi M.U.H., Bhat T.M., Sharma P. Pharmacological and Toxicological Evaluation of *Urtica dioica*. *Pharmaceutical Biology*, 2013 ; 51(2) : 170-80. Doi : 10.3109/13880209.2012.715172.

Daube G. Pilotstudie zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie bei Hunden mit Extractum Radicis Urticae (ERU). In : Bauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie* 19. Munich, Zuckschwerdt, 1988 : 63-66.

Delvaille A. *Toutes les vertus d'un produit miracle : l'ortie*. Artemis. Losange. 2013.

Dhouibi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Mounir Zeghal K, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in Biophysics and molecular biology*, 2019.

Draghi F. *L'ortie dioïque (Urtica dioica L.) : étude bibliographique*. Th : Pharma : Nancy : 2005.

Ducerf G, Thiry C. *Les plantes bio indicatrices*, 2003. Ed Promonature.

El Houari M, Bnouham M, Bendahou M, Aziz M, Ziyat A, Legssyer A and Mekhfi H. Inhibition of Rat Platelet Aggregation by *Urtica dioica* Leaves Extracts. *Phytotherapy Research* 2006 ; 20(7) : 568-572.

El Haouari M, Rosado JA. Phytochemical, Anti-Diabetic and Cardiovascular properties of *Urtica Dioica* L (Urticaceae) : a Review. *Mini Rev Med Chem* 2019 ; 19(1) : 63-71.

Enderle-Schmitt U, Gutschank WM, Aumüller G. Effets de l'extrait de racines d'ortie sur la croissance cellulaire au cours de l'hypertrophie bénigne de la prostate. 1988.

Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani SH. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2003 ; 89(1) : 47-53.

Fleurentin J. *Plantes médicinales, traditions et thérapeutiques*. Ed Ouest-France, 2008 : 104-105.

Flores-Ocelotl MR, Rosas-Murietta NH, Moreno DA, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J, Dominguez F, Santos-Lopez G. *Taraxacum officinale* and *Urtica dioica* extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro. *BMC Complement Altern. Med*, 2018 ; 18(1) : 95.

Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione : Overview of its protective roles, measurement and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine* 2009 ; 30 (1-2) : 1-12.

Franciskovic M, Gonzalez-Perez R, Orcic D, Sanchez de Medina F, Martinez-Augustin O, Svircev E, Simin N, Mimica-Dukic N. Chemical Composition and Immuno-Modulatory Effects of *Urtica Dioica* L. (Stinging Nettle) Extracts. *Phytother Res*, 2017 ; 31(8) : 1183-1191.

Ganzera M, Piereder D, Sturm S, Erdelmeier C, Stuppner H. *Urtica dioica* agglutinin : separation, identification, and quantitation of individual isolectins by capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-mass Spectrometry. *Electrophoresis* 2005 ; 26(9) : 1724-1731.

Genc Z, Yarat A, Akbay T, Goksel Sener, Sule Cetinel, Rabia Pisiriciler, Esin Caliskan-Ak, Ayhan Altintas, Betul Demerci. The effect of Stinging Nettle (*Urtica dioica*) Seed Oil on Experimental Colitis in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 2011. 14(12) : 1554-61. Doi : 10.1089/jmf.2011.0028.

Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. *Urtica Dioica* L, *Phytothérapie*. Springer 2009. DOI 10.1007/s10298-009-0408-5.

Gordts SC, Renders M, Ferir G, Huskens D, Van Damme EJ, Pneumans W, Balzarini J, Schols D. Nictaba and UDA, two Glc NAc-binding lectins with unique antiviral activity profiles. *J Antimicrob. Chemother*, 2015 ; 70(6) : 1674-85.

Gouffier G. L'ortie : Culture et usages. France : fleuruseditions. Rustica. La vie en vert. 2010.

Guil-Guerrero JL, Reboloso-Fuentes MM, Torija Isasa ME. Fatty acids and carotenoids from Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Food Composition and Analysis* 2003 ; 16(2) : 111-119.

Gülçin I, Küfrevioğlu I, Oktay M, Büyükkuroğlu M. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology* 2004 ; 90(2-3) : 205-215.

Hadizadeh I, Peivastegan B, Kolahi M. Antifungal Activity of Nettle (*Urtica Dioica* L.), Colocynthis (*Citrullus Colocynthis* L. Schrad), Oleander (*Nerium Oleander* L.) and Konar

(*Ziziphus Spina-Christi* L.) Extracts on Plants Pathogenic Fungi. Pakistan Journal of Biological Sciences : PJBS 2009. 12(1) : 58-63.

Harput US, Saracoglu I and Ogihara Y. Stimulation of lymphocyte proliferation and inhibition of nitric oxide production by aqueous *Urtica dioica* extract. Phytotherapy Research 2005 ; 19(4) : 346-348.

Hartmann RW, Mark M and Soldati F. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL-00B01 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (*Urtica dioica*) extracts. Phytomedicine 1996 ; 3(2) : 121-128.

Hazafa A, Rehman KU, Johan N, Jabeen Z. The rôle of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. Nutr Cancer, 2019 ; 9 : 1-12.

He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure : Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised, 2013. BMJ.346 : f1325.

Hirano T, Homma M, and Oka K. Effect of stinging nettle root and their steroidal components on the Na⁺, K⁺/ATPase of the benign prostatic hyperplasia, *Planta Medica* 1994 ; 60 :30-33.

Hohenfellner M, Thürhoff J.W. Wertigkeit funktioneller Untersuchungstechniken zur Beurteilung der Klinik der BHP. *Urologe* 31, 1992 :142-149.

Hryb DJ, Khan MS, Romas NA, and Rosner W. The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on interactions of SHBG with its receptor on human prostatic membrane. *Planta medica* 1995 ; 61(1) : 31-32.

Huesing J, Shade R. Rice and stinging nettle lectins : Insecticidal activity similar to wheat germ agglutinin. *Phytochemistry* 1991 ; 30(11) : 3565-3568.

Ibishev KS, Krainy PA, Mitusov VV, Sizyakin DV, Magomedov GA. [A comparative analysis of the effectiveness of *Serenoa repens* and *Serenoa repens* in combination with *Urtica dioica* for lower urinary symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia associated with chronic inflammation in prostate tissue]. *Urologia*, 2019 ; (1) : 40-46.

Jacquet A, Girodet PO, Pariente A, Forest K, Mallet L, Moore N. Phytalgic®, a Food Supplement, vs Placebo in Patients with Osteoarthritis of the Knee or Hip : A Randomised

Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. *Arthritis Research & Therapy* 2009 ; 11(6) : R192. Doi : 10.1186/ar2891.

Johnson TA, Sohn J, Inman WD, Bjeldanes LF, Rayburn K. Lipophilic stinging nettle extracts possess potent anti-inflammatory activity, are not cytotoxic and may be superior to traditional tinctures for treating inflammatory disorders. *Phytomedicine* 2012 ; In Press.

Johnson T.A, Sohn J, Wayne D. Inman, Leonard F, Bjeldanes, Rayburn K. Lipophilic Stinging Nettle Extracts Possess Potent Anti-Inflammatory Activity, Are Not Cytotoxic and May Be Superior to Traditional Tinctures for Treating Inflammatory Disorders. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*,2013 ; 20(2) : 143-47. Doi : 10.1016/j.phymed.2012.09.016.

Judd, Campbell, Kellogg Stevens. *Botanique systématique, Une Perspective Phylogénétique*, 2002. DeBoeck Université.

Kanter M, Meral I, Dede S, Gunduz H, Cemek M, Ozbek H, Uygan I. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzyme Systems and Some Liver Enzymes in CCl₄-Treated Rats. *Journal of Veterinary Medicine. A Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 2003 ; 50(5) : 264-68.

Kavalali G. *Urtica, therapeutic and nutritional aspects of stinging nettles*. Ed Taylor & Francis, Great Britain, 2003.

Kavtaradze N.S, Alaniya M.D, Anthocyan glucosides from *Urtica dioica*. *Chemistry of Natural Compounds* 2003 ; 39(3) : 315.

Kianbakht, Saeed, Farahnaz Khalighi-Sigaroodi, Fataneh Hashem Dabaghian. Improved Glycemic Control in Patients with Advanced Type 2 Diabetes Mellitus Taking *Urtica dioica* Leaf Extract : A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Laboratory*, 2013 ; 59(9-10) : 1071-76.

Kirchhoff HW. Brennesselsaft als Diuretikum. *Z Phytother* 1983, 4 : 621-6.

Koch E. Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfrüchten (*Sabal fructus*), Brennesselwurzeln (*Urticae radix*) und Kürbissamen (*Cucurbitae peponis semen*) bei der Behandlung der Benignen Prostatahyperplasie.

Koch E. Extract from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*) : viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Medica* 2001 ; 67 : 489-500.

Kok Bin Lim. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian journal urology* , 2017 ; 4 :148-151.

Konrad L, Müller HH, Lenz C, Laubinger H, Aumüller G, Lichius JJ., Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract, *Planta Medica* 2000 ; 66(1) : 44-7.

Konrad A, Mähler M, Arni S, Flogerzi B, Klingelhöfer S, Seibold F. Ameliorative Effect of IDS 30, a Stinging Nettle Leaf Extract, on Chronic Colitis. *International Journal of Colorectal Disease*, 2005 ; 20(1) : 9-17. Doi : 10.1007/s00384-004-0619-z.

Korvath K, Jeitler K, Siering U. Long-term effects of weight reducing interventions in hypertensive patients, systematic review and meta-analysis, 2008. *Arch Int Med* ; 168 : 571-580.

Kraus R and Spitteler G. Phenolic compounds from roots of *Urtica dioica*. *Phytochemistry* 1990 ; 29(5) : 1653-1659.

Langlade V. L'ortie dioïque, *Urtica dioica* L., étude bibliographique en 2010. Th : Pharma Nantes : 2010.

Lapinskaya E.S and Kopyt'ko Y.F. Composition of the lipophilic fraction of stinging nettle (*Urtica dioica* L. and *U.urens* L.) homeopathic matrix tinctures. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2008 ; 42(12) : 699-702.

Lawalrée A. Flore générale de Belgique : spermatophytes, 2002. Ministère de l'agriculture : 145.

Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur, EMC-Anesthésie et réanimation 2004 ; 1(4) : 227-266.

Legssyer A, Ziyat A, Mekhfi H, Bnouham M, Tahri M, Serhrouchni M, Hoerter J and Fischmeister R. Cardiovascular Effects of *Urtica dioica* L. in Isolated Rat Heart and Aorta. *Phytother. Res* 2002 ; 16 : 503-507.

Lichius J.J., Renneberg H, Blaschek W, Aumüller G, Muth C. The Inhibiting Effects of Components of Stinging Nettle Roots on Experimentally Induced Prostatic Hyperplasia in Mice. *Planta Medica*, 1999. 65(7) : 666-68.

Lichius JJ, Muth C. The inhibiting effect of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta medica* 1997 ; 63 : 307-310.

Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schälffke S, Medvedev J, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U. Long-Term Efficacy and Safety of a Combination of Sabal and *Urtica* Extract for Lower Urinary Tract Symptoms- a Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *World Journal of Urology*, 2005 ; 23(2) : 139-46. Doi : 10.1007/s00345-005-0501-9.

Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Medvedev A, Waletr K, Schlefke S, Avdeichuk Iu I, Golubev G.V., Mel'Nik K.P., Elenberger N.A., Engelman U. Combined Extract of Sabal palm and nettle in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms in double blind, placebo-controlled trial. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*, 2006, n°2 (avril) : 12,14-19.

Lopatkin N.A., Sivkov A.V., Schläfke S, Funk P, Medvedev A, Engelman U. Efficacy and Safety of a combination of Sabal and *Urtica* Extract in Lower Urinary Tract Symptoms—Long-Term Follow-Up of a Placebo-Controlled , Double-Blind, Multicenter Trial. *International Urology and Nephrology*, 2007 ; 39(4) : 1137-46. Doi : 10.1007/s11255-006-9173-7.

Luchesi M. *Le guide de la nature en ville*, 2017. Fleurus : 37.

Lüllmann H, Mohr K. *Atlas de poche de la pharmacologie*. 3^{ème} Ed. Ed Flammarion medecine-science, 2006.

Mekhfi H, El Haouari M, Legssyer A, Bnouham M, Aziz M, Atmani F, Remmal A, Ziyat A. Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 2004 ; 94(2-3) : 317-322.

Miersch WE. Benigne Prostatahyperplasie. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1993 ; 133 : 2653-2660.

Mihaylova D, Vrancheva R, Petkova R, Ognyanov N, Dessena I, Ivanov I, Popova M, Popova A. Carotenoids, tocopherols, organic acids, carbohydrate and mineral content in different medicinal plants extracts. *Z Naturforsch C* 2018 ; 73(11-12) : 439-448.

Mithril C, Dragsted LO. Safety evaluation of some wild plants in the New Nordic Diet. *Food and Chemical Toxicology* 2012 ; 50(12) : 4461-4467.

Mittman P. Randomized, double blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Medica* 1990 ; 56 : 44-47.

MoradiHR, Erfani Majd N, Esmaeilzadeh S, Fatemi Tabataei SR. The Histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Vet res Forum*, 2015 ; 6(1) : 23-9.

Moro Buronzo A. Les incroyables vertus de l'ortie. Jouvence. Alimentation santé. France. 2011.

Moutsie. L'ortie : une amie qui vous veut du bien. Edition Utovie.

Nahata A and Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia* 2012 ; 44(1) : 396-409.

Nahata A. Evaluation of 5 α -réductase Inhibitory Activity of Certain Herbs Useful as Antiandrogens. *Andrologia*, 2014 ; 46(6) : 592-601.

Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Abbasi E, Daneshi M.M., Zangivand A.A. Effects of *Urtica Dioica* Extract on Lipid Profile in Hypercholesterolemic Rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao= Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2009 ; 7(5) : 428-33.

Naudin-Rousselle P, Buckert E, Danchin N, Men N, Terrier N, Bourdon O, Calop N, Lefort L. Les dyslipidémies. *Le moniteur des formations*, cahier n°2, 7 janvier 2006 ; n°2609/2610.

Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Anti-phlogistic effect of *Urtica dioica* folium extract in comparison to caffeoyl malic acid. *Arzneimittle Forschung* 1996 ; 46(1) : 52-56.

Oliver F., et al. Contact urticaria due to the common stinging nettle (*Urtica dioica*)- histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clin. Exp. Dermatol* 1991 ; 16(1) : 1-7.

Ooi SL, Pak SC. *Serenoa repens* for lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia : Current Evidence and Its Clinical Implications in Naturopathic Medicine. *J Altern Complement Med*, 2017 ; 23(8) : 599-606.

Ossart M. Etat actuel des connaissances sur les phyto-estrogènes. Thèse de pharmacie UPJV. 2007.

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

Pigat N, Reyes Gomez E, Boutillon F, Palea S, Barry Delongchamps N, Koch E, Goffin V. Combined *Sabal* and *Urtica dioica* Extracts (WS® 1541) Exert Antiproliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front pharmacol*, 2019 ; (10) : 311.

Pinelli P, Leri F, Vignolini P, Bacci L, Baronti Sand Romani A. Extraction and HPLC Analysis of Phenolic Compounds in Leaves, Stalks, and Textile Fibers of *Urtica dioica* L. *J. Agric. Food Chem.* 2008 ; 56(19) : 9127-9132.

Pneumans WJ, De Ley M and Broekaert WF. An unusual lectin from stinging nettle (*Urtica dioica*) rhizomes. *Federation of European Biochemical Societies* 1984 ; 177(1) : 99-103.

Pollard AJ and D. Briggs D. Genecological studies of *Urtica dioica* L. *New Phytologist* 1984 ; 97 : 507-522.

Rahimzadeh M., Jahanshahi S, Moein S, Moein M.R. Evaluation of Alpha-Amylase Inhibition by *Urtica dioica* and *Juglans Regia* Extracts. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2014 ; 17(6) : 465-69.

Ramm S, Hansen C. Brennesselblätter- Extract bei rheumatischen Beschwerden. *Dtsch Apoth Ztg*, 1995 ; 135(39) : 3-8.

Randall C, Dickens A, White A, Sanders H, Fox M, Campbell J. Nettle sting for chronic knee pain : A randomised controlled pilot study. *Complementary Therapies in Medicine* 2008 ; 16(2) : 66-72.

Reihemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K. Plant extract from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor. *FEBS Lett* 1999 ; 442 : 89-94.

Robbyn K, Holsinger Shannon et Kent E. « The genetics of sex determination in stinging nettle (*Urtica Dioica*) », *Sexual Plant Reproduction*, 2006 ; vol.20, n°1.

Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2008 ; 227(1) : 125-135.

Rombi M. 100 plantes médicinales : Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Romart. France. 1999.

Rombi M, Dominique R. 120 plantes médicinales : Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique...de l'ail à la vigne rouge. Ed. Alpen. France. 2006.

Roschek B, Fink RC, Mc Michael M and Alberte RS. Nettle Extract (*Urtica dioica*) Affects Key Receptors and Enzymes Associated with Allergic Rhinitis, *Phytotherapy Research* 2009 ; 23(7) : 920-926.

Rousselet MC, Vignaud JM, Hofman P, Chatelet FP. Inflammation et pathologie inflammatoire (chapitre 3). Cours de l'Université de médecine Marseille, 2005.

Safarinejad M.R. *Urtica Dioica* for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia : A Prospective, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 2005 ; 5(4) : 1-11.

Sajfrtova M, Sovova H, Opletal L, Bartlova M. Near-critical extraction of β -sitosterol and scopoletin from stinging nettle roots. *Journal of supercritical Fluids* 2005 ; 35(2) : 111-118.

Sayin I, Cingi C, Oghan F, Baykal B, Ulusoy S. Complementary Therapies in Allergic Rhinitis. *ISRN Allergy*, 2013 : 938751. Doi : 10.1155/2013/938751.

Saul Frederick, Rovira Paula, Boulot Ginette, Van Damme JM, Pneumans Willy, Truffa-Bachi Paolo, Bentley Graham. Crystal structure of *Urtica dioica* agglutinin, a superantigen presented by MHC molecules of class I and class II. Review, 2000 ; 8(6) : 593-603.

Schenk JM, Calip GS, Tangen CM, Goodman P, Parsons JK, Thompson IM. Indications for and use of nonsteroidal anti inflammatory drugs and the risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia : results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol, 2012 ; 176 : 156-63.

Schmitt J, Gutschank WM, Heck H, Enderle- Schmitt U, Aumüller G. Cell culture of Prostatic stromal tissue. 1987

Schöttner M, Gansser D and Spiteller G. Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG). Planta Medica 1997 ; 63(6) : 529-532.

Schöttner M, Reiner J and Tayman FSK. (+)-Neo-olivil from roots of *Urtica dioica*. Phytochemistry 1997 ; 46(6) : 1107-1109.

Schubert GC. Zytoplanimetrie der BPH. Bauer H.W. éd Benigne Prostatahyperplasie II. San Francisco 13-20.

Schulze- Tanzil G, Souza P.de, Behnke B, Klingelhoef S, Scheid A, Shakibaei M. Effects of the Antirheumatic Remedy Hox Alpha—a New Stinging Nettle Leaf Extract—on Matrix Metalloproteinases in Human Chondrocytes in Vitro. Histology and Histopathology, 2002 ; 17(2) : 477-85.

Sovova H, Sajfrtova M, Bartlova M, Opletal L. Near-critical extraction of pigments and oleoresin from stinging nettle leaves. Journal of Supercritical Fluids 2004 ; 30(2) : 213-224.

St Sauver JL, Jacobson DJ, Mc Gree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol, 2006 ; 164 :760-8.

Tabary A. Prêles et orties : plantes reminéralisantes. Th : Pharma : Amiens : 2004.

Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Bnouham M, Ziyyat A. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacology* 2000 ; 73(1-2) : 95-100.

Taylor K. Biological Flora of the British Isles : *Urtica dioica* L. *Journal of Ecology* 2009 ; 97 : 1436-1458.

Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, Martinotti E. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (urticaceae) roots extracts : in vitro and in vivo pharmacological studies. *Journal of Ethnopharmacology* 2002 ; 81(1) : 105-109.

Thornhill SM, Kelly AM. Natural Treatment of Perennial Allergic Rhinitis. *Alternative Medicine Review* 2000 ; 5(5) : 448-45

Tissier Y. Les verts de l'ortie. Ed le courrier du livre, Paris, 2011.

Tita B, Faccendini P, Bello U, Martinoli L, Bolle P. *Urtica dioica* L. : Pharmacological Effect of Ethanol Extract. *Pharmacological Research* 1993 ; 27(1) : 21-22.

Thurston E. Laurence. Morphology, Fine Structure and ontogeny of the Stinging Emergence of *Urtica Dioica*. *American Journal of Botany* 1974 ; vol.61, n°8,809-817.

Toldy A, Stadler K, Sasvari M, Jakus J, Jung KJ, Chung HY, Berkes I, Nyakas C, Radak Z. The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. *Brain research Bulletin* 2005 ; 65(6) : 487-493.

Ullah R, Hussain I, Ahmad S. Diocanol, one new derivative isolated and characterized from *Urtica dioica*. *Arabian Journal of Chemistry* 2013 ; In Press.

Uncini Manganelli RE, Zaccaro L, Tomei PE. Antiviral activity in vitro of *Urtica dioica* L., *Parietaria diffusa* M. et K. and *Sambucus nigra* L. *Journal of Ethnopharmacology* 2005 ; 98(3) : 323-327.

Upton R. Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.) : Extraordinary vegetable medicine. *Journal of herbal medicine* 2013 ; 3 : 9-3.

Van Damme E and Pneumans W. Isolectin composition of individual clones of *Urtica dioica* : Evidence for phenotypic differences. *Physiologia Plantarum* 1987 ; 71(3) : 328-334.

Van Damme E, Broekaert WF and Pneumans WJ. *Urtica dioica* Agglutinin is a complex mixture of isolectins. *Plant Physiol* 1988 ; 86 : 598-601.

Vergin H, Neurath GB, Schecklies E. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie. Therapie mit Brennesselwurzelextrakten (Extractum Radicis Urticae, ERU). *Phytotherapie*.

Wagner H, Willer F, Samtleben R, Boos G. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine* 1994 ; 1(3) : 213-224.

Wagner H, Geiger WN, Boos G and Samtleben R. studies on the binding of *Urtica dioica* agglutinin (UDA) and other lectins in an in vitro epidermal growth factor receptor test. *Phytomedicin* 1995 ; 1(4) : 287-290.

Whelton SP, Chin A, Xin X He J. « Effects of aerobic exercise on blood pressure : a meta-analysis of randomized, controlled trials, 2002. *Ann Intern Med.* 136 ; 493-503. PMID 11926784.

Wichtl M and Anton R. *Plantes thérapeutiques, Tradition, Pratique officinale, Science et thérapeutique.* 2^{ème} édition. Editions Tec&Doc ; 2003.

Yang, Cindy L.H., Terry C.T. Or, Marco H.K. Ho, et Allan S.Y. Lau. 2013. Scientific basis of Botanical Medicine as Alternative Remedies for Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 44 (3) : 284-300. Doi : 10.1007/s12016-012-8329-8.

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

Yildiz L, Sozgen Baskan K, Tutem E, Apak R. Combined HPLC-CUPRAC (cupric ion reducing antioxydant capacity) assay of parsley, celery leaves, and nettle. *Talanta* 2008 ; 77(1) : 304-313.

Ziegler H. Fluorescence microscopic studies of prostate cells treated with Extract. *Radicis urticae.* *Fortschritte Der Medizin* 101 (45) : 2112-14.

Ziegler H. Vorläufige Ergebnisse einer 5- Jahres- Langzeitbehandlung der BPH mit ERU
Benigne Prostatahyperplasie. Bauer H.W. Edition München 23-25.

Sites internet

www.arkopharma.fr (consulté en juillet 2019)

www.arkofluide.fr (consulté en juillet 2019)

www.boowiki.info.fr (consulté en septembre 2019)

www.easyparapharmacie.com (consulté en juillet 2019)

www.EMA.fr (consulté 2008)

www.eurekasante.fr (consulté en 2019)

www.naturactive.fr (consulté en juillet 2019)

www.nature-et-forme.com (consulté en juillet 2019)

www.nutravance.com (consulté en juillet 2019)

www.purepara.com (consulté en juillet 2019)

www.urticamania.fr (consulté en mars 2019)

www.wikipedia.fr (consulté en mars 2019)

www.123gelules.com (consulté en juillet 2019)

Annexe 1 : les différentes orties

Urtica ferox : présente en Nouvelle-Zélande, également surnommée « ortie féroce », cette espèce endémique arbustive peut atteindre 3m de haut et est impitoyable quant à sa piqûre ! Elles peuvent tuer un cheval, en provoquant des oedèmes qui peuvent durer plusieurs semaines.



Urtica urens : synonyme français : ortie brûlante ; elle est moins répandue que *Urtica dioica* et beaucoup plus petite (70cm de haut). C'est une plante monoïque annuelle : fleurs femelles et mâles sur le même pied, les fleurs sont en grappes. Elle aime les sols riches en azote et cultivés. On la retrouve donc dans nos potagers. Tous ses poils sont urticants, donc beaucoup plus agressive que *Urtica dioica*. Ses feuilles sont dentées, petites, sa tige est rameuse et ne possède pas de rhizome. Elle possède principalement des propriétés anti-allergiques.



Urtica pilulifera : synonyme français : ortie romaine, ortie à balles ; espèce méditerranéenne, cultivée principalement pour l'alimentation du bétail, ses graines étant très riches. C'est une plante annuelle voir biannuelle monoïque. Les fleurs femelles forment des glomérules, caractérisant l'espèce (à balles), situés au bout d'un long pédoncule. Les fleurs mâles, elles, sont disposées en grappes.



Urtica membranacea : synonyme français : ortie douteuse. C'est une plante annuelle du bassin méditerranéen, monoïque, dont les inflorescences femelles sont situées sous les inflorescences mâles : la fécondation est alors très simple et rapide.

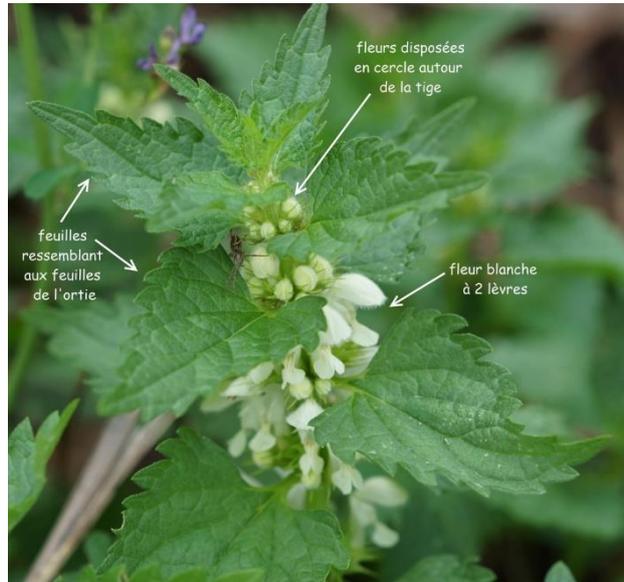


Urtica atrovirens : synonyme populaire ; ortie à balles de Dodart ; c'est une espèce présente en Corse, très mal connue, avec des organes reproducteurs en balles. Ses feuilles ressemblent à celles de la pariétaire.



Annexe 2 : les fausses orties

Ortie blanche ou lamier blanc : *Lamium album*



Ortie rouge ou lamier pourpre: *Lamium purpureum L*



Ortie jaune : lamier jaune : *Lamium galeobdolon L*



Annexe 3 : recettes à base de Grande ortie

Toutes les espèces d'ortie sont consommables en France, la cuisson et le séchage retire le pouvoir urticant. Il faut juste bien sélectionner les feuilles d'ortie : les plus hautes sont les plus tendres (Couplan, 2009), à partir de mai les pieds deviennent filamenteux. Il faudra juste laisser les feuilles à l'extérieur après la cueillette pour que les insectes partent et il faudra bien laver les feuilles au vinaigre blanc, comme les légumes du jardin. Pour le reste, de nombreuses recettes existent de l'entrée au dessert, en passant par le plat de résistance ou condiment.

Soupe d'orties

- 150g d'orties
 - 1 oignon
 - 1 gousse d'ail
 - Féculent au choix
 - Croûtons aillés
 - Fromage râpé
1. Récolter et laver les jeunes pousses d'ortie. Garder les feuilles les plus tendres : les 4 ou 5 premières. Il faut 150g pour 4 à 6 personnes.
 2. Faites revenir ail et oignons dans l'huile
 3. Ajouter féculent : pommes de terre, tapioca ou céréales
 4. Couvrir d'eau et saler
 5. Quand c'est cuit, ajouter pendant 3 minutes d'ébullition les feuilles d'ortie.
 6. Mixer et ajouter croûtons à l'ail.

Quiche aux orties

- 200g de pâte brisée
- 150g d'orties
- 1 gros oignon
- 2 œufs
- 100g de lardons
- 2 càs de crème
- 1 verre de lait

- Epices et fromage râpé
1. Etaler la pâte brisée dans le plat
 2. Faire revenir dans une poêle huilée, l'oignon, les orties hachées, quelques lardons
 3. Dans un bol, verser le lait, la crème fraîche et les œufs, fouettez et assaisonnées selon ses goûts propres
 4. Mélanger la préparation de la poêle avec le mélange dans le bol
 5. Verser sur la pâte, saupoudrez de fromage râpé et laisser cuire à four chaud de 20 à 30 minutes.

Sauce verte

Pour un bol de sauce : faites revenir dans une poêle, dans de l'huile d'olive, un gros oignon et une vingtaine de têtes d'ortie. Mixez grossièrement, incorporez 4 càs de crème fraîche, saler et poivrer et remettre quelques minutes sur le feu. Servir chaud (pâtes, céréales, poisson...) ou froid (salades).

Mixez les jeunes pousses fraîches avec un liant : crème fraîche, huile d'olive, lait...et l'assaisonnement. Peut convenir en cure à toute saison.

Smoothie à base d'orties

- 2 bananes
 - 1 kiwi
 - 20cl de lait végétal
 - 50g d'orties
 - Le jus d'un citron
1. Epluchez bananes et kiwi, lavez les orties et mettre le tout dans un blender et mixez.
 2. Ajoutez le lait et le citron, remixez et filtrez si nécessaire.

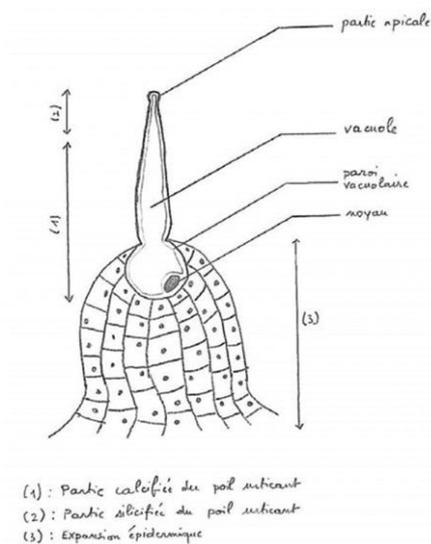
Il ne faut cependant pas oublier que l'ortie est à la fois un aliment et un médicament. La meilleure façon de tirer profit de ses bienfaits, reste de la consommer en cure printanière, propre à dynamiser et à régénérer les organismes sortis de l'hiver.

Annexe 4 : les poils urticants

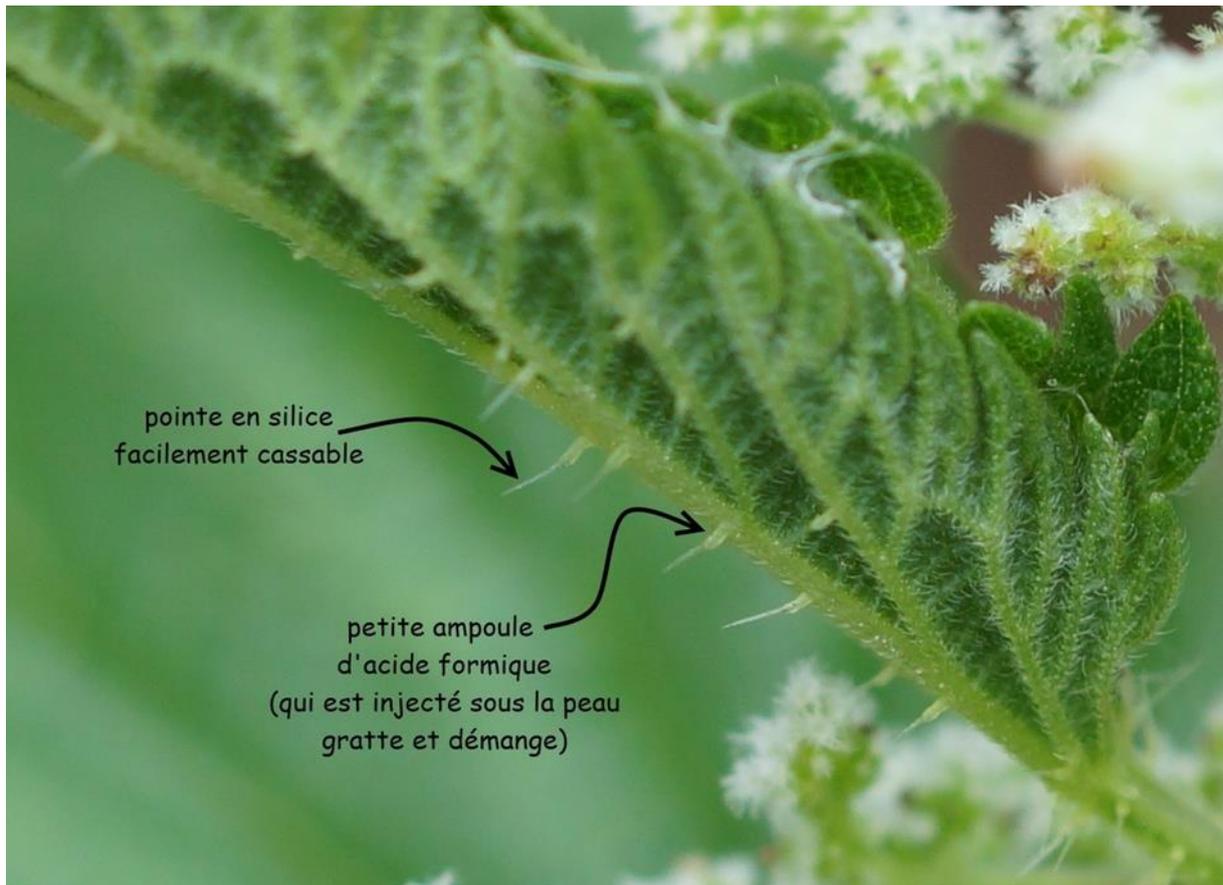
Le poil urticant appelé « dard », dur et conique, est constitué d'une grande cellule intégrée dans un socle multicellulaire contenant les substances urticantes : acétylcholine, sérotonine, histamine. Cette longue cellule allongée (1,8mm de long) ressemble à une aiguille conique et est surmontée d'une boule de silice asymétrique. Vue microscopique d'un poil urticant :



Description cellulaire du poil urticant :



Explication de la brûlure d'ortie :



pointe en silice
facilement cassable

petite ampoule
d'acide formique
(qui est injecté sous la peau
gratte et démange)

Annexe 5 : molécules présentes dans les parties aériennes de *Urtica dioica*

LES FEUILLES

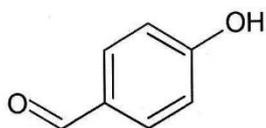
Les feuilles d'ortie sont composées à 80% d'eau. Très riches en protides (8%) et glucides (9%), elles contiennent également des lipides (1%) pour la plante fraîche (Couplan, 1998) et jusqu'à 5% en matière sèche (Tabary, 2004).

Dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (Johnson et al, 2012 ; Ullah et al, 2013)

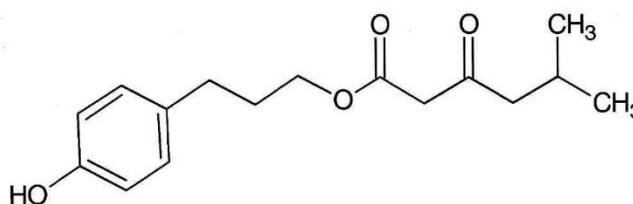
Deux molécules :

(1) : p-hydroxy-benzaldéhyde

(2) : diocanol



p-hydroxy-benzaldehyde



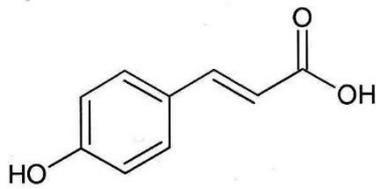
Diocanol

Acide-phénols dérivés de l'acide hydroxycinnamique (Wichtl et Anton, 2003 ; Mithril et Dragsted, 2012).

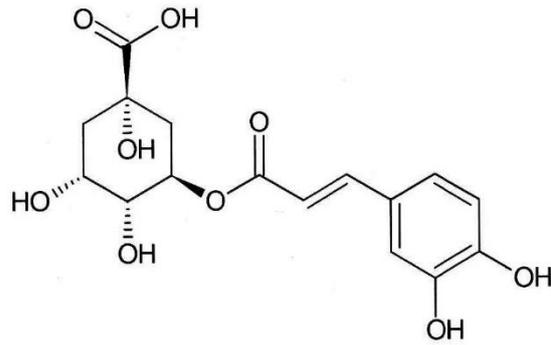
Deux molécules :

(1) : acide p-coumarique peut être transformé par une étape intermédiaire en coumarine

(2) : acide chlorogénique et acide caféyl malique (Wichtl et Anton, 2003 ; Mithril et Dragsted, 2012)

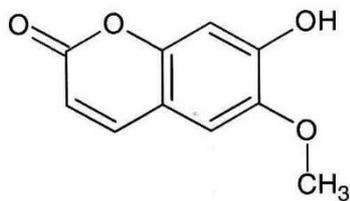


Acide p-coumarique



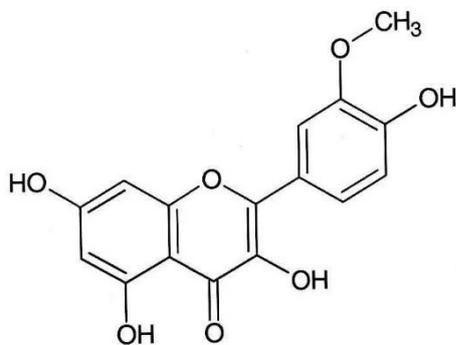
acide chlorogénique

Dérivés coumariniques (Sajfrtova et al, 2005 ; Wichtl et Anton, 2003).

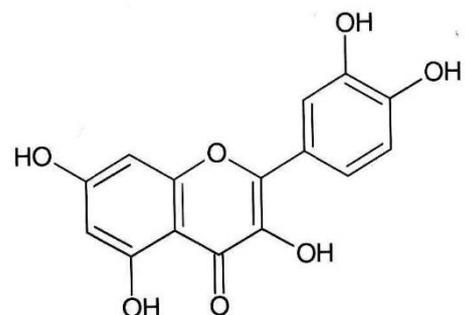


la scoplectine

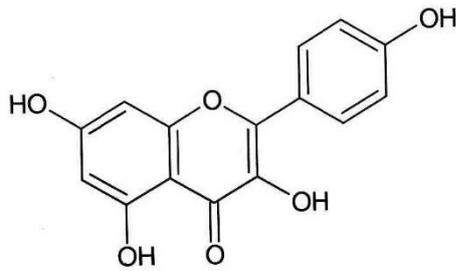
Dérivés flavonoïdes glycosylés (Chaurasia et Wichtl, 1987b ; Wichtl et Anton, 2003).



Isorhamnétine et ses dérivés



Quercétine et ses dérivés



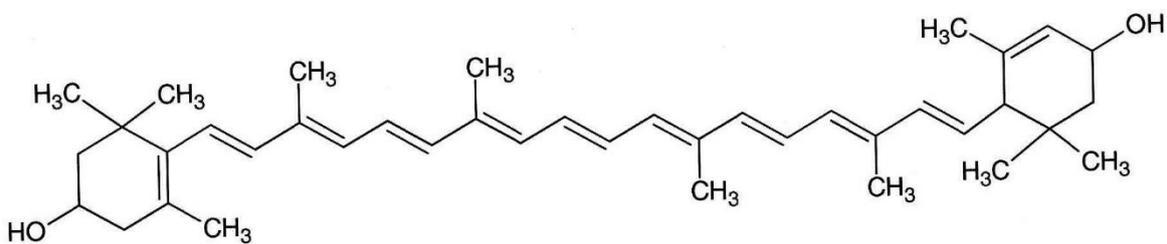
Kaempferol et ses dérivés

Les caroténoïdes

On en distingue deux grands groupes :

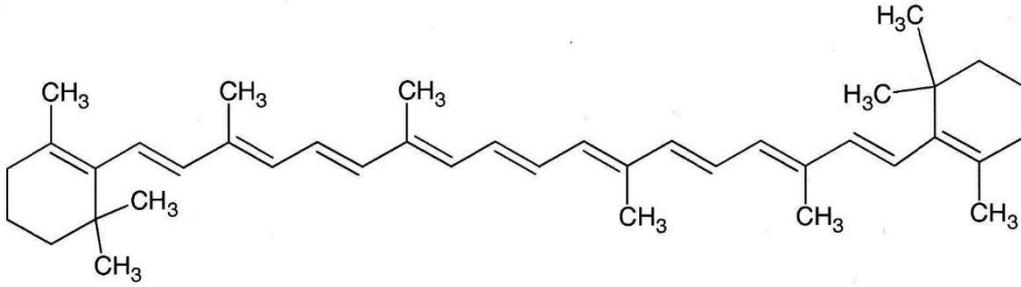
- Les xanthophylles (lutéine, zeaxanthine)
- Les carotènes (β carotène, lycopène)

La lutéine et ses isomères représentent plus de 60% des caroténoïdes totaux (Guil-Guerrero et al, 2003). Ce sont en effet les caroténoïdes prédominants dans les feuilles d'ortie (jeunes ou mûres).

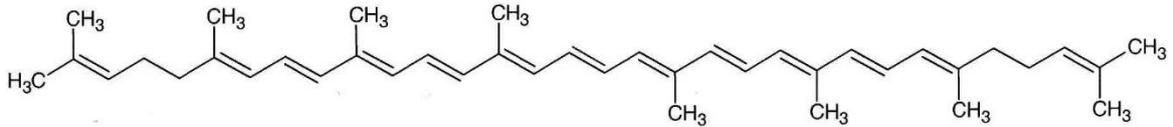


La lutéine (Sovová et al, 2004)

Nous y retrouvons aussi le β -carotène et ses isomères qui sont les seuls à contribuer à la formation de la vitamine A. Les concentrations ne seront pas exposées, étant donné que, selon les études, elles sont très variables.



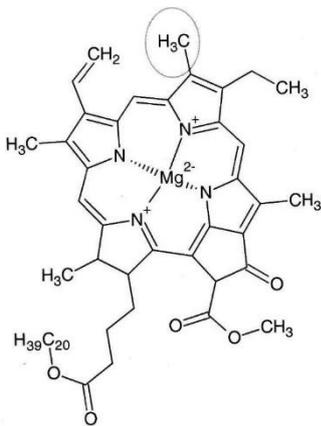
Le β -carotène (Sovová et al, 2004)



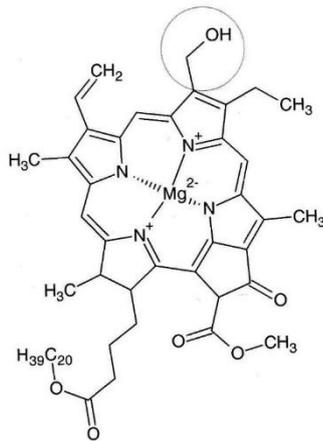
Le Lycopène

Le lycopène est aussi présent, ainsi que ses isomères

La chlorophylle (Sovova et al, 2004).



Chlorophylle A

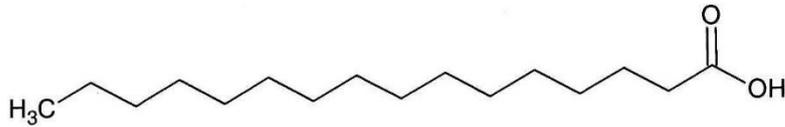


Chlorophylle B

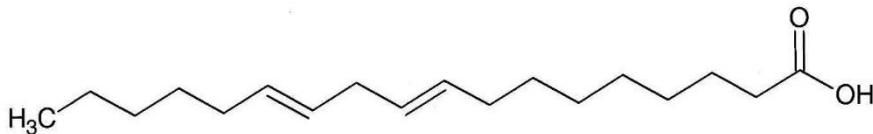
La A (73mg/100g de matière sèche)

La B (100mg/100g de matière sèche)

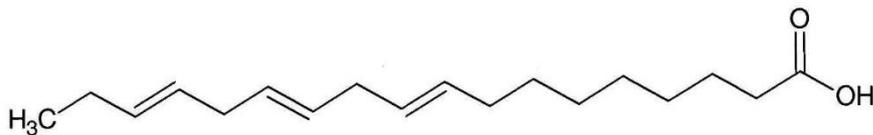
Les acides gras (Guil-Guerrero et al, 2003 ; Lapinskaya et Kopyt'ko, 2008)



Acide palmitique



Acide linoléique



Acide α -linoléique

Les vitamines (Couplan, 1998 ; Urticamania.com ; Kavalali, 2003)

- Vit A (7000UI/100g)
- Vit B1 ou thiamine (environ 0,15mg/100g)
- Vit B2 ou riboflavine (entre 0,15 et 0,23mg/100g)
- Vit B3 ou vitamine PP (environ 0,6mg/100g)
- Vit C (entre 238 et 333mg/100g)
- Vit B6 (0,068mg/100g)
- Vit B9 ou acide folique
- Vit E ou α -tocophérol (entre 14,4 et 16,9mg/100g)

L'ortie est le légume le plus riche en vitamine C ;ex : entre 44 et 80mg/100g de vit C pour l'orange donc 5 fois plus pour l'ortie.

Les minéraux (Couplan, 1998 ; Kavalali, 2003)

- Ca : entre 630mg/100g et 853mg/100g
- P : entre 75 et 105mg/100g
- Fe : entre 7,8 et 13,4mg/100g
- Na : entre 1 et 16mg/100g
- K : entre 410 et 532mg/100g
- Mn : 3mg/100g
- Zn : 0,9mg/100g
- Cu : 0,52mg/100g

Pour comparaison,

- Les yaourts contiennent 160mg/100g de Ca
- Les lentilles sèches contiennent entre 8 et 9mg de Fe/100g tandis que les épinards n'en contiennent que 1,7mg/100g.

Les glycoprotéines

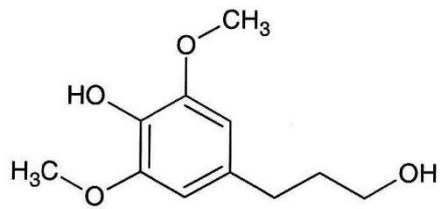
Des glycoprotéines ont également été isolées (Ozen and Korkman, 2003). Andersen and World (1978) ont isolé un polymère glycoprotéique possédant une fraction neutre et acide qui est une liaison glycopeptidique serine-O-galactoside. L'acide galacturonique est le composant majeur de la fraction acide.

Les parties aériennes d'ortie contiennent également de l'huile essentielle dont les composants majeurs sont le carvacrol (38,2%), le carvone (9,0%) et le naphtalène (8,9%). Au total 43 composés ont pu être identifiés représentant 95,8% de l'huile.

LA TIGE

L'alcool dihydrosinapoyl, dérivé probablement de l'acide hydroxycinnamique (Pinelli et al, 2008).

Les lignines



Alcool dihydrosinapoyl

Les anthocyanines

Ce sont des polyphénols généralement à l'origine de la couleur rougeâtre des feuilles en automne. Dans l'ortie, ils sont concentrés dans la tige. On retrouve :

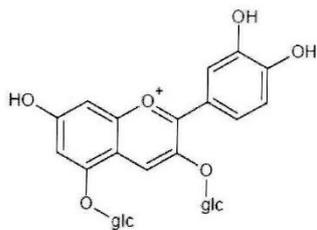
Cyanidine-3,5-diglucoside (0,3%)

Pelargonidine (Kavtaradze et Alaniya, 2003)

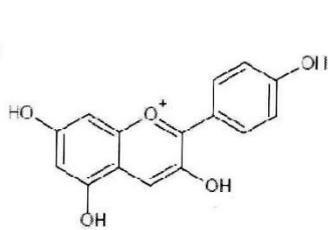
Peonidine-3-O-rutinoside

Rosinidine-3-O-rutinoside

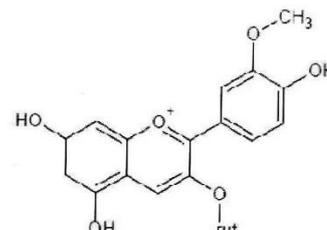
Peonidine-3-O-(6''-O-p-coumaroylglucoside) (Pinelli et al, 2008)



cyanidine-3,5-diglucoside



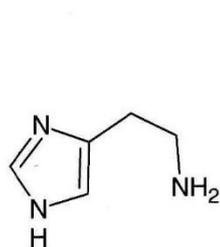
pelargonidine



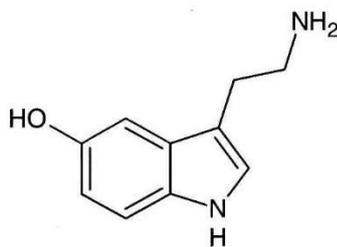
Peonidine-3-O-rutinoside

LES POILS URTICANTS

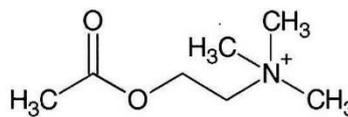
Ils sont constitués essentiellement d’histamine, de sérotonine et d’acétylcholine (Thornill and Kelly, 2000), mélange chimique à l’origine de la piqûre brûlante.



Histamine



Sérotonine



Acétylcholine

Ils contiennent également de

- La choline
- De la bétaine
- De l’acide formique (Mittman, 1990 ; Upton, 2013)
- De l’acide acétique (Fleurentin, 2008)
- Des leucotriènes (Alford, 2008 ; Upton, 2013)

Annexe 6 : molécules présentes dans les organes reproducteurs de la Grande Ortie

LES FLEURS

- Kaempférol-3-O-glucoside et 3-O-rutinoside
- Quercétine-3-O-glucoside et -3-O-rutinoside
- Isorhamnetine-O-glucoside et -3-O-rutinoside et -3-O-neohesperidoside (Yener et al, 2009).

LES GRAINES

Elles sont constituées essentiellement d'acides gras (30%). Parmi eux, des acides gras saturés (acide palmitique), acides gras polyinsaturés (principalement acide linoléique), les oméga 3 comme acide- α -linoléique (en moindre proportion). Il y aurait également de l'acide érucique (1,2%) (Guil-Guerrero et al, 2003 ; Yener et al, 2009).

Annexe 7 : monographie des parties aériennes de la grande ortie et intérêts thérapeutiques

Indications thérapeutiques

Diurétique : cependant il convient davantage utiliser l'ortie pour les troubles urinaires, que pour traiter un œdème cardiaque ou pulmonaire (Kirchhoff, 1983 ; Chrubasik et al, 2007b ; Rombi et Robert, 2006).

Adjuvant au traitement de l'arthrite, de l'arthrose et des états rhumatismaux (Obertreis et al, 1996 ; Wichtl et Anton, 2003 ; Fleurentin, 2008).

Reminéralisant : grâce au Ca et au Si

Antiasthénique, nutritive (Bertrand, 2010 ; Mihaylova et al, 2018 ; Couplan, 1998)

Antianémique riche en fer et en chlorophylle (Tabary, 2004 ; Tissier, 2011). La chlorophylle a une structure semblable à l'hémoglobine ; elle fixe le fer sous forme de Fe²⁺ et peut ainsi fixer l'oxygène.

Anti-oxydante (Gülçin et al, 2004)

Antalgique, analgésique (Johnson et al, 2013)

Antiallergique (Roschek et al, 2009)

Antidiabétique (El Houari et al, 2019)

Hypotensive

Immunomodulatrice (Akbay et al, 2003)

Description de la drogue

La drogue est constituée des feuilles et des tiges de 3mm d'épaisseur au maximum, récoltées et séchées. La drogue se compose de petits morceaux de feuilles fortement ridés, de couleur vert-noir sur la face supérieure, vert clair sur la face inférieure. Les feuilles d'ortie ne doivent pas comporter plus de 2% de parties de fleurs et 5% de parties de tiges (Wichtl et Anton, 2003 ; Rombi et Robert, 2006 ; Fleurentin, 2008 ; Guedira et al, 2009).

Odeur :peu caractéristique

Saveur : peu caractéristique à l'état sec

(Wichtl et Anton, 2003 ; Rombi et Robert, 2006 ; Fleurentin, 2008).

Concernant les constituants, nous retrouverons tous ceux qui ont été décrits plus haut.

Durée de traitement

La durée d'utilisation sera définie selon la pathologie : 4 semaines dans le cas de pathologies rhumatismales, et 2 à 4 semaines dans le cas de pathologie urinaire (Guedira et al. 2009).

Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active

La thérapie de drainage doit être envisagée si un œdème cardiaque ou pulmonaire se déclare (Wichtl et Anton, 2003 ; Guedira et al, 2009)

Mises en garde et précautions d'emploi

- Par manque de données, ne pas utiliser chez les moins de 12 ans
- Avis médical recommandé chez les personnes souffrant de diabète et d'hypertension
- Ne pas utiliser en cas d'arthrite aiguë
- Si les douleurs ne s'atténuent pas ou s'amplifient durant l'utilisation des préparations à base d'orties, consulter un médecin

Intéactions médicamenteuses

Aucune n'est recensée, mais il convient tout de même de faire attention aux patients qui sont sous anti-coagulants, car la plante est riche en vitamine K. (Guedira et al, 2009 ; Bertrand, 2010).

Il en est de même pour les patients qui sont sous diurétiques.

Grossesse et allaitement

La sécurité de son utilisation durant cette période n'a pas été établie. Il reste donc conseillé de ne pas l'utiliser durant la grossesse et l'allaitement (Wichtl et Anton, 2003 ; Rodriguez-Fragoso et al, 2008 ; Tissier, 2011).

Effets indésirables et toxicité

Rares réactions allergiques : démangeaisons, exanthèmes, urticaires, œdèmes, oligurie

Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées (Wichtl et Anton, 2003 ; Rombi et Robert, 2006 ; Guedira et al, 2009).

La toxicité aiguë de la plante est très faible : la DL 50 (dose létale 50%) d'un extrait aqueux des parties aériennes de la plante est de 3,625g/kg et le risque de surdosage est donc moindre.

Formes galéniques

Les formes utilisées sont la drogue sèche ou fraîche, consommées telles quelles ou pour les infusions, les tisanes. Pour les macérations, on utilisera les drogues fraîches en suspension.

Les extraits sont des extraits fluides. Des extraits fluides sont obtenus par lessivages successifs de la drogue réduite en poudre, dans l'alcool éthylique. Ils sont souvent à 1 :5 c'est-à-dire que 5g d'extrait fluide correspondent à 1g de poudre de plante. L'intérêt est d'avoir un produit final riche en principes actifs.

Pour les infusions, il est recommandé de mélanger 1,5g de drogue finement coupée dans de l'eau froide, verser de l'eau bouillante sur la drogue, laisser infuser et filtrer au bout de 10min. Boire une tasse 3 fois par jour (1càc= 0,8g et 1càs= 2,2g) (Wichtl et Anton, 2003).

Pour la macération : remplir un bocal d'orties fraîches, nettoyées, bien tasser et mettre l'alcool à 90°. On bouche et on laisse 9 à 10 jours au soleil. (Bertrand, 2010).

Pour la décoction : faire bouillir 50g de plante dans 1L d'eau durant 5minutes puis filtrer (Bertrand, 2010).

Autres formes d'utilisation

La Teinture : préparée avec 25 ou 45% d'éthanol 1 :5 (5g de produit obtenu à partir de 1g de poudre de plante).

Posologies

Mode d'utilisation	Posologie (selon la forme utilisée)
Infusion de la feuille	8 à 12g /jr ou 2 à 4g 3 à 6 fois/jr dans 150ml d'eau en infusion
Extrait fluide 1 :5 à 96% d'éthanol	30 à 40 gouttes, 15 à 30g (2 à 4 fois/jr)
Extrait sec aqueux (4,7 à 6 :1)	750mg, 2 à 3 fois/jr, correspondant à 2 à 3 fois 4g de drogue
Extrait sec aqueux (5 à 10 :1)	450mg, 2 à 3 fois/jr, correspondant à 3 fois 3,4g de substance
Extrait sec hydroalcoolique (8 à 10 :1) avec de l'éthanol à 50% (V/V)	536mg, 2 à 3 fois/jr, correspondant à 2 fois 4,8g de substance
Drogue séchée ou substance végétale fragmentée	2 à 4g jusqu'à 3 fois/jr en infusion
Teinture	2 à 6ml jusqu'à 3 fois/jr

Annexe 8 : monographie du fruit de l'ortie et intérêts thérapeutiques

Indications thérapeutiques

Anti-diarrhéique (Wichtl et Anton, 2003 ; Tissier, 2011 ; Genc et al, 2011) : l'huile de la garine a un rôle anti-oxydant et anti-inflammatoire sur le côlon.

Activité hépato-protectrice : il a été montré une augmentation des enzymes anti-oxydantes grâce aux graines (Kanter et al, 2003).

Description de la drogue

Description : les fruits d'ortie ou appelés de façon erronée : graine d'ortie, sont presque toujours présents sur le marché sous forme de petits fragments mélangés avec des fragments de feuilles d'urtica. L'akène ovale est enfermé dans un calice persistant contenant une graine. Il est de couleur jaune brun, forme aplatie, ovoïde et pointue, mesurant 1.0 à 1.5mm de long sur 0.7 à 1.0mm de large.

Odeur : rappelant celle de la carotte

Saveur : peu caractéristique

Contre- indication

HS à la graine

Effets indésirables et toxicité (Bertrand, 2010 ; Tissier, 2011)

- Troubles gastro-intestinaux
- Rétention urinaire si pris à fortes doses
- Purge drastique si consommation supérieure à 20g/jr

Formes d'utilisation et posologies

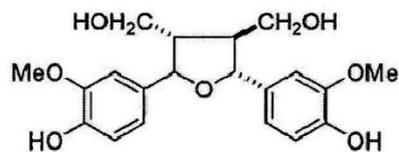
La forme principale d'utilisation est l'infusion mais elle est très peu utilisée. Elle consiste sinon à porter à ébullition 2 à 4g de drogue grossièrement écrasée mélangée avec de l'eau. Laisser reposer 10 à 15 minutes et filtrer. Les doses recommandées comme tonique et antirhumatismal ne sont pas connues. 1càc= environ 1,6g (Wichtl et Anton, 2003).

Annexe 9 : détail de la composition chimique des racines d'ortie

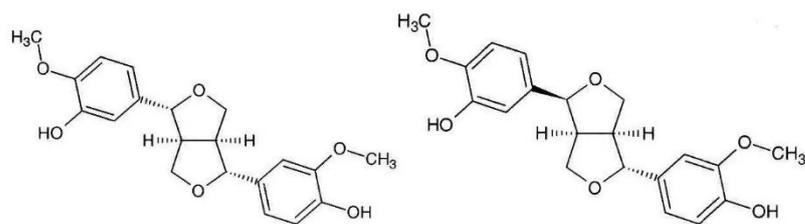
Les lignanes

On distingue selon Schöttner et al. (1997) et Dragui (2005) :

- Les lignanes diaryl-furaniques : il y a principalement le (+)-neo-olivil (38mg/100g). Ce composé donne entre autres deux autres produits : le (-)-pinorésinol (2mg/100g) et l'(-)-épipinorésinol, l'alcool dehydrodiconiferyl (Schöttner et al, 1997b).
- Les lignanes diaryl-butaniques : on trouve le séicosolaricirésinol (25mg/100g d'extrait aqueux de racine d'ortie) (Koch, 2001), l'isolaricirésinol (2mg/100g d'extrait aqueux de racine d'ortie), et le 3,4-divanillyltetrahydrofurane (des traces dans l'extrait aqueux de racine d'ortie) (Schöttner et al, 1997a).

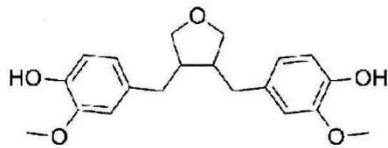


(+)-neo-olivil

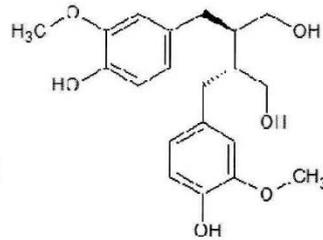


(-)-pinorésinol

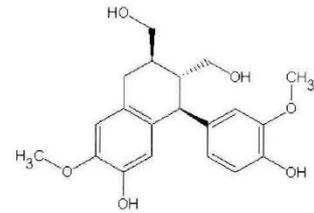
(-)-épipinorésinol



3,4-divanillyltétrahydrofurane



secoïsolariçirésinol



isolaricirésinol

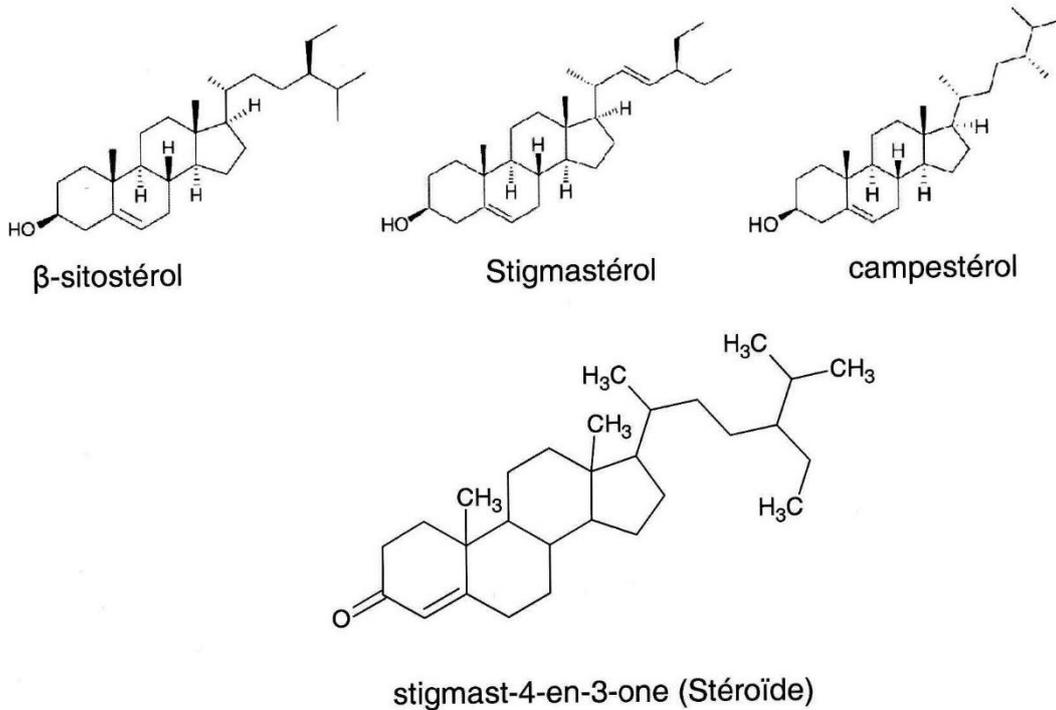
Les phytostérols

- β -sitostérol (=22,23-dihydrostigmastérol) et son glucoside, le sitostérol-3- β -D-glucoside (50 à 200 mg/100 g de racine d'ortie) (Wichtl et Anton, 2003). Les teneurs semblent très variables selon la méthode d'extraction utilisée : selon Wichtl et Anton (2003), 100 g de racine d'ortie contiendrait entre 200 mg et 1 g de β -sitostérol tandis que d'après Konrad et al (1999), un extrait méthanolique à 20% de racines séchées et broyées, contiendraient environ 490 mg pour 100 g d'extrait. Selon Sajfrtova et al (2005), il y aurait environ 63 mg de β -sitostérol pour 100 g de matière sèche (extraction supercritique) et d'après Chaurasia et Wichtl (1987a), il y aurait moins de 10 mg de phytostérols dans 100 g de racine d'ortie !

Les résultats sont encore une fois très variables. Jusqu'à présent l'extraction supercritique des composés de l'ortie a toujours des résultats nettement inférieurs aux autres études. Il est possible que cette méthode détériore une partie des composés.

- 7 β -hydroxysitostérol
- (6'-O-palmitoyl)-sitostérol-3-O- β -D-glucoside
- 7 β -hydroxysitostérol- β -D-glucoside ; 7 α -hydroxysitostérol- β -D-glucoside

- 24R-ethyl-5 α -cholestane-3 β ,6 α -diol
- Stigmast-4-en-3-one
- Stigmastérol (stigmasta-5,22-dien-3 β -ol)
- Campestérol (24R-ergost-5-en-3 β -ol)



(Hirano et al, 1994 ; Chaurasia and Wichtl, 1987a ; Sajfirtova et al, 2005)

Les lectines :UDA

Les lectines sont des protéines ou glycoprotéines de masse moléculaire variant entre 8500 et 300000 daltons, constituées de plusieurs sous-unités, que l'on rencontre aussi bien dans le monde végétal que dans le monde animal. Les lectines se lient spécifiquement par affinité, de manière réversible, à un ose ou un oligoside (que celui-ci soit libre ou bien lié à une cellule), de façon assez similaire aux enzymes et aux immunoglobulines. Le mot lectine vient d'ailleurs du latin « legere » signifiant « sélectionner ». Les lectines interviennent dans de nombreux

processus tels que l'adhésion cellulaire, la synthèse des glycoprotéines, ainsi que dans l'immunité (Saul et al, 2000).

L'UDA ou *Urtica Dioica* Agglutinin est un complexe de lectines peu commun isolé dans les rhizomes d'*Urtica dioica* (Van Damme and Peumans, 1987 ; Van Damme et al, 1988 ; Ganzora et al, 2005). C'est le composant le plus important que l'on trouve dans la racine d'ortie avec une teneur dans la plante de 0,1%, tout dépendant bien sûr de la période et qualité d'extraction. Il s'agit d'une petite protéine monomérique : elle a été rapportée comme étant la plus petite lectine de plante connue avec une masse moléculaire d'environ 8500 daltons et moins de 100 résidus d'acides aminés. L'UDA se lie spécifiquement aux oligomères N-acetylglucosamines, pour les inhiber, et est capable aussi d'agglutiner les érythrocytes, quel que soit le groupe sanguin. Des études ont montré que l'UDA est en fait un mélange d'au moins 6 protéines isomériques différentes, de masse et de structure moléculaire similaires appelées des isolectines. Ces isolectines diffèrent par le nombre et leur composition en acides aminés ; en effet la similitude entre leurs séquences est très faible (42%). Cependant la structure de leur squelette carboné est globalement superposable. En effet il semblerait que les isolectines présenteraient les mêmes propriétés d'agglutination et la même spécificité de liaison aux glucides. Elles ont donc une structure moléculaire similaire et des propriétés biochimiques communes (Van Damme et al, 1988). Les six isoformes sont riches en glycine, cystéine et tryptophane (Peumans et al, 1984).

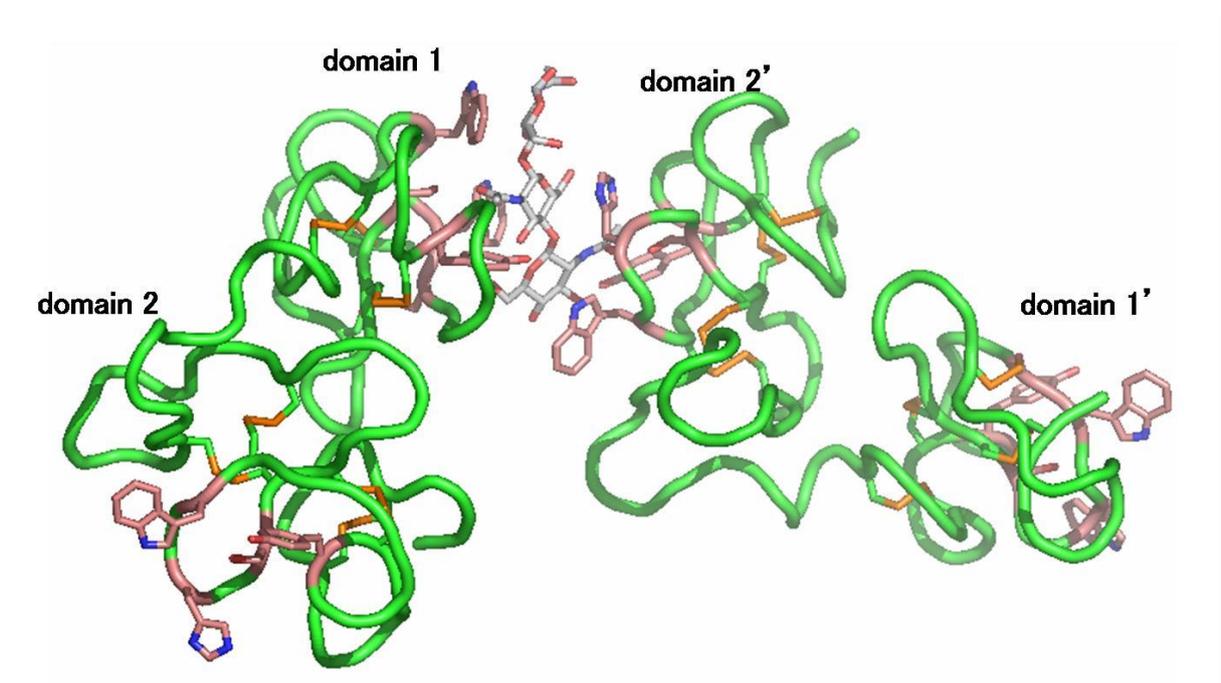
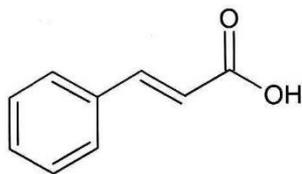


Figure 11: vue schématique du complexe tétrasaccharidique UDA. Le polypeptide est formé de 1 à 86 AA sur une chaîne carbonée (vert). Les chaînes latérales du principal site de liaison (rouge) et ponts cystine (jaune) sont indiqués. Les sucres ligands du site de liaison A et B sont indiqués en bleu (Saul et al, 2000).

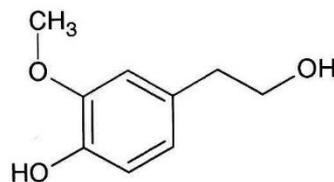
Cette forte teneur en cystéine et en glycine confère aux protéines une bonne stabilité aux variations de pH et de température (Huesing et al, 1991).

Les phenylpropanoïdes

Tous les phenylpropanoïdes sont des intermédiaires dans la voie de la biosynthèse de l'acide shikimique (Yener et al, 2009). Ce sont des composés biosynthétisés à partir de l'acide aminé phénylalanine. L'un des plus importants est l'acide cinnamique.



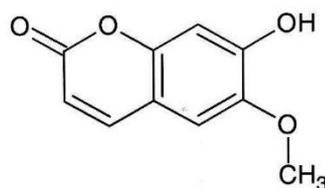
Acide cinnamique



Homovanillylalcool (Johnson et al, 2012)

Les coumarines

Les coumarines sont synthétisées à partir de l'acide shikimique. Elles dérivent de l'acide cinnamique.

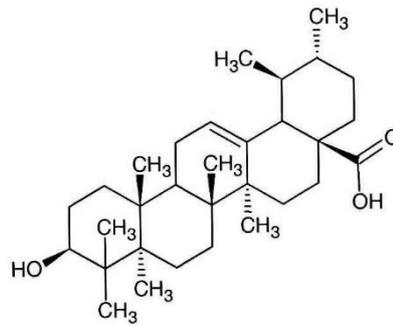


la scopoletine

La scopolectine serait présente en faible quantité : entre 0,006% (Sajfrtova et al, 2005) et 0,01% de matière sèche de racine d'ortie (Wichtl et Anton, 2003).

Les terpénoïdes

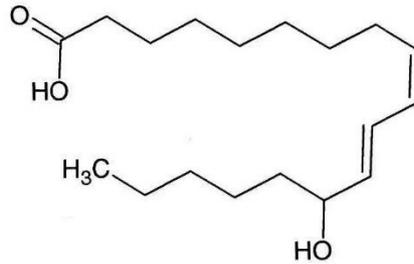
On trouve dans l'ortie de l'acide triterpénoïde, du monoterpénoïdol (Yener et al, 2009 ; Johnson et al, 2012).



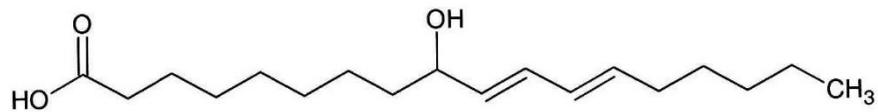
Acide ursolique

Les acides gras

Il y a de l'acide palmitoléique (2,6%), de l'acide oléique (8,7%), de l'acide gadoléique (1,2%), de l'acide linoléique (34,3%), de l'acide α -linoléique (2,3%) (Guil-Guerrero et al, 2003), de l'acide (9Z,11^E)-13-hydroxy-9,11-octadécadiénoïque (acide gras hydroxylé), et du 9-hydroxy-10,12-octadécadiénoïque (Koch, 2001).



l'acide (9Z,11E)-13-hydroxy-9,11-octadecadienoïque



Acide 9-hydroxy-10,12-octadecadienoïque

Les céramides

Il s'agit d'amides d'acides gras. Ce sont des sphingolipides, résultant de la combinaison d'un acide gras avec la sphingosine via une liaison amide (Wagner et al, 1994).

Autres

On trouve aussi :

- Des alcools gras secondaires : 14-octacosanol (Koch, 2001)
- Des polysaccharides (Yener et al, 2009) : 2 glycanes, 2 glucogalacturosanes (ou rhamnoglucanes) (Fleurentin, 2008), arabinogalactane acide (Wichtl et Anton, 2003)
- Des dérivés phénoliques : 18 composés phénoliques ont été isolés dans la racine d'ortie (Kraus et Spiteller, 1990)
- Des tanins pyrocatechiques (3,5%) (Langlade, 2010)

Annexe 10 : IPPS score

INTERNATIONAL PROSTATE SYMPTOM SCORE SHEET							
Dr Name:		Address:					
Patient Name:		Address:					
Date:							
Age Group:		40-49 <input type="checkbox"/>	50-59 <input type="checkbox"/>				
		60-69 <input type="checkbox"/>	70+ <input type="checkbox"/>				
	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
1. INCOMPLETE EMPTYING Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
2. FREQUENCY Over the past month, how often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
3. INTERMITTENCY Over the past month, how often have you found you stopped and started several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. URGENCY Over the past month, how often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. WEAK STREAM Over the past month, how often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. STRAINING Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5	
7. NOCTURIA Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	None 0	1 time 1	2 times 2	3 times 3	4 times 4	5 or more times 5	
Which of the above do you regard as most troublesome (1-7) _____							
TOTAL PROSTATE SYMPTOM SCORE _____							
	Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed - satisfied and dissatisfied	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible
QUALITY OF LIFE DUE TO URINARY SYMPTOMS If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that? (tick one).	0	1	2	3	4	5	6

Annexe 11 : autres remèdes à base de racines d'ortie (infusions, décoctions..) et spécialités disponibles, seules ou en association

L'infusion est obtenue en mélangeant 1,5g de drogue grossièrement pulvérisée avec de l'eau froide. On chauffe le mélange et l'on porte à ébullition pendant environ 1min. on couvre le tout et on laisse reposer 10min, on filtre. 1càc= environ 1,3g (Wichtl et Anton, 2003). En infusion, sachant que l'on peut boire une tasse 3 à 4 fois/ jr, la dose sera donc de 1,5g 3 à 4 fois/jr.

La décoction est obtenue en faisant bouillir 3 minutes 50g de racines dans 1litre d'eau. On retire du feu et on laisse infuser 20minutes et filtrer.

❖ Des racines d'ortie séchées en vrac (www.purepara.com)

Produits issus de l'agriculture biologique mais non standardisé donc attention à leur teneur en principe actif. En effet, pour les racines en vrac, elles sont également assimilées à des plantes médicinales lorsqu'elles sont vendues avec des indications thérapeutiques et ne peuvent dans ce cas être vendues qu'en pharmacie. Lorsqu'elles sont vendues sans indication thérapeutique, elles sont assimilées à des compléments alimentaires et peuvent être dispensées en pharmacie ou tout autre magasin spécialisé mais l'emballage devra porter un étiquetage signifiant de prendre conseil auprès d'un médecin ou pharmacien.



Figure 19: racines d'ortie séchées en vrac ([purepara.com](http://www.purepara.com))

❖ Racines d'ortie en poudre



Conseils d'utilisation :

Bien agiter le sachet avant la prise. Prendre 1 cuillère à café maximum (soit environ 2,5g) par jour à mélanger dans l'aliment de votre choix type yaourt. Refermer le sachet après ouverture. A conserver dans un endroit frais et sec à l'abri de la lumière.

Composition : racines orties issu de l'agriculture biologique.

EN ASSOCIATION

❖ Arkofluide confort urinaire bio (20 ampoules de 15ml)



Ces ampoules sont constituées de l'association de 4 plantes :

- Sommités fleuries de bruyère : permet de purifier l'ensemble de l'organisme, et d'augmenter le volume urinaire(250mg).
- Feuilles de bouleau : c'est un diurétique naturel, qui chasse les bactéries de l'organisme, augmente la quantité des urines(250mg).
- Racine de pissenlit : c'est un diurétique et dépuratif de l'organisme(250mg).
- Racines d'ortie : propriétés anti-inflammatoires, qui va diminuer les douleurs et les désagréments liés aux troubles urinaires masculins(250mg).

Composition : eau, jus de pommes, jus de canneberge.

Ce sont des ingrédients issus de l'agriculture biologique. Mise d'un concentré de plantes titré en moyenne à 750mg de flavonoïdes pour 100g de concentré.

Il convient de prendre 1 ampoule / jour pendant 20 jours. Elle est à diluer dans un grand verre d'eau et faire attention en cassant l'ampoule, de manière à ne pas mettre de débris dans le verre (casser l'ampoule à côté). Bien mélanger l'ampoule avant l'utilisation car des dépôts peuvent exister. Cette spécialité est réservée à l'adulte de plus de 15ans et est déconseillé chez femmes enceintes et allaitantes (arkofluides.fr).

Nous n'avons pas la teneur spécifique de chaque élément en flavonoïdes mais l'action de cette spécialité est certaine dans les troubles urinaires associés à l'HBP. La teneur en racine n'est pas très élevée mais son association avec d'autres plantes va venir jouer un rôle synergique.

Mots clés : *Urtica Dioica*- racines - HBP- lectine- vitamines- Anti-inflammatoire- androgènes- phytosétrols

Résumé : l'HBP ou adénome prostatique, est une maladie touchant les hommes de plus de 50 ans, et est déclenchée par l'association de trois syndromes : hormonal, inflammatoire et métabolique. L'HBP, ou maladie androgéno-dépendante, fait intervenir différents mécanismes d'action. Les racines d'*Urtica dioica*, ont des composants capables d'empêcher ces mécanismes. Ainsi certains de leurs acides gras interviennent sur l'inhibition de l'aromatase, les phytostérols sur l'inhibition du fonctionnement des récepteurs prostatiques, les lignanes joueront l'inhibition compétitive avec les hormones stéroïdes au niveau des sites de fixation sur la SHBG, et enfin l'UDA aura un rôle anti-inflammatoire et empêchera la croissance prostatique. Les racines d'*Urtica dioica* sont donc indiquées dans le traitement de l'HBP aux stades I et II. Il est cependant largement prouvé et conseillé, d'associer la prise de racines d'*Urtica dioica* à celle du palmier nain (PERMIXON®) pour une action optimale, on parle de synergie.