

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques de l'Environnement
Spécialité Toxicologie Industrielle et Environnementale



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude de l'effet toxique d'une lotion
topique sur la santé reproductive**

Présenté par :

TIGHIDET Yacine & BAZIZI Hani

Soutenu le : **04/07/2024**

Devant le jury composé de :

M. IGUEROUADA MOKRANE

Melle. RAHMANI AMINA

Mme. DJOUAD SALIMA

Professeur

MCB

MAA

Président

Encadreur

Examineur

Année universitaire : 2023 / 2024

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous tenons à remercier celui qui nous a protégé, soutenu et surtout donné la foi qui nous a guidé à la réalisation et l'aboutissement de ce travail, nous nous inclinons à dire

« Dieu merci ».

Nous avons la reconnaissance et la gratitude à remercier notre promotrice M^{lle} Rahmani A. de nous avoir confié ce thème et de nous avoir orienté et conseillé afin de réaliser ce modeste pas de recherche.

Nos remerciements vont également à M. Iguerouada M. pour l'honneur qu'il nous fait en présidant ce jury et d'évaluant notre mémoire.

Nous remercions également à Mme Djouad S. d'avoir accepté d'examiner et de juger notre travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à M^{lle} Benmouhoub H. pour son accueil chaleureux dans le laboratoire de recherche d'écologie et son aide précieuse.

Un remerciement particulier à l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de BEJAJA, et plus spécifiquement à l'annexe de Sidi Ali Lebhar, pour leur aide et leur chaleureux accueil.

Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

*Mes parents, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma
profonde gratitude pour leur amour leur encouragement et leur
soutien tout au long de mes études que DIEU vous bénisse.*

Ma sœur Khouloud et mon frère Khaled.

*Celui qui a su transformer mes angoisses et interrogations en
assurance, courage et espoir, celui qu'a toujours été là pour moi.*

*A mon très cher ami et binôme Hani qui m'a toujours soutenu
par son sourire et fameux mot « WICHKA ».*

Yacine

DEDICACES

À ma famille

En reconnaissance de votre amour et de votre soutien moral, je vous exprime toute ma gratitude. Vos conseils avisés m'ont conduit jusqu'au bout de ce travail. Que votre simplicité et générosité puissent être pour moi des modèles que je m'efforcerai de suivre.

Que ce travail soit le reflet de ma profonde affection pour vous.

Merci pour tout.

À tous mes amis (es):

Chères frères et sœurs, je remercie Allah de nous avoir unis dans cette belle amitié. C'était difficile de citer des noms par crainte d'en oublier, mais sachez que vous êtes tous très chères pour moi et vous dégagez tellement de qualités qui suscitent mon profond et éternel respect.

À toutes la promotion de TOXICOLOGIE (T I E)

À toutes les personnes m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.

HANI

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Relation entre la dose et l'effet	6
Figure 2: Relation entre la dose et la réponse	7
Figure 3 : Aspects morphologique d' <i>Urtica dioica</i>	15
Figure 4 : Les différentes étapes pré et post fixation des prélèvements.....	19
Figure 5: Automate déshydrater de marque LEICA	20
Figure 6 : Etape d'enrobage fait au centre d'Anapath.	21
Figure 7 : Réalisation des coupes histologiques l'aide d'un microtome semi-automatique LEICA	22
Figure 8 : Etalement de segment de ruban de paraffine sur une lame en verre	22
Figure 9 : Déparaffinage de lame	23
Figure 10 : Processus de coloration hématoxyline-éosine	23
Figure 11 : Montage de la lamelle sur la lame pour observation microscopique.....	24
Figure 12 : Matériel utilisé pour la prise des photographies des coupes histologiques	25
Figure 13 : Observation d'une coupe transversale d'un tube séminifère du rat témoin sous microscope optique grossissement X40(A) / X10 (B)	26
Figure 14 : Observation microscopique comparatifs des coupes transversal des tubes séminifères des rats témoins (contrôle -/+) au grossissement X10	27
Figure 15 : Observation microscopique des coupes transversal des tubes séminifères des rats traités à l'extrait d'ortie avec différents concentrations, au grossissement X10	28
Figure 16 : Observation microscopique comparatifs des coupes transversales des tubes séminifères du rat témoin (contrôle -) et rats traités au extrait d'ortie 1%+2% de concentrations +infection bactérienne au grossissement X10.....	29
Figure 17 : Observation microscopique de coupe transversal d'un tube séminifère du rat n°01 (traité a 1%/2%d'extrait d'ortie + infection bactérien) au grossissement X40	29
Figure 18 : Observation microscopique de coupe transversal d'un épидидyme du rat témoin (control -) au grossissement X10	30
Figure 19 : Observation microscopique de coupe transversale d'un épидидyme du rat témoin (control -) au grossissement X10	31
Figure 20 : Observation microscopique comparatif des coupes transversaux d'un épидидyme du rat témoin (control -) avec des rats traités au diffèrent concentrations	32
Figure 21 : Observation microscopique comparatif des coupes transversaux d'un épидидyme du rat témoin (control -) avec des rats traités à 1%/2% d'extrait d'ortie + infection bactérienne au grossissement X10.....	33

Listes des tableaux

Tableau I: Comparaison entre les formes de toxicité	5
Tableau II : Taxonomie de l'ortie dioïque.....	15
Tableau III : Les différents traitements subis par les rats Albinos Wistar.	17

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I. Notions de toxicologie	3
I.1 La toxicité	3
I.1.1 Définition.....	3
I.1.2 La toxicité aiguë (court terme)	4
I.1.3 La dose létale 50 (DL 50)	4
I.1.4 La toxicité chronique (longe terme)	4
I.2 Notion d'exposition et d'effet	5
I.2.1 Définition de la dose toxique.....	5
I.2.2 Définition de l'effet toxique	5
I.2.3 Relation dose-effet.....	5
I.3 Substance toxique	7
I.3.1 Définition.....	7
I.3.2 Exemples de substances toxiques :.....	7
I.4 Voies de pénétration des substances toxiques dans l'organisme.....	8
I.4.1 Voie respiratoire (inhalation) :	8
I.4.2 Voie cutanée (peau)	8
I.4.3 Voie digestive (ingestion).....	9
I.4.4 Autres voies de pénétration	9
I.4.5 La toxicité cutanée.....	9
II. Les traitements topiques	9
II.1 Définition d'un médicament	10
II.2 Définition d'un médicament a application cutanée.....	10

II.3	Les différentes formes des médicaments topiques.....	10
II.3.1	Crèmes	10
II.3.2	Gels.....	10
II.3.3	Pommades.....	11
II.3.4	Lotions	11
II.3.5	Solutions	11
II.3.6	Patchs transdermiques	11
II.4	Mode d'action des médicaments à application cutanée.....	11
II.4.1	Action locale.....	11
II.4.2	Action systémique	12
II.5	Choisir la forme d'un médicament topique adaptée	12
II.5.1	Nature de l'affection cutanée	12
II.5.2	Localisation de l'application	12
II.5.3	Préférences du patient.....	12
III.	Types de toxicités des médicaments topiques.....	12
III.1	Irritations cutanées	12
III.2	Réactions allergiques	13
III.3	Toxicité systémique	13
III.4	Photosensibilité	13
III.5	Facteurs de risque de toxicité des médicaments topiques.....	13
III.5.1	Âge.....	13
III.5.2	État de la peau.....	13
IV.	Exemples de médicaments topiques à risque	14
	MATERIELS ET METHODES	15
I.	Matériel biologique	15
I.1	<i>Urtica dioica</i>	15
I.1.1	Préparation de l'extrait de plante :.....	16

I.2	Rats albinos de souche Wistar :	16
I.2.1	Traitement des rats :	16
I.2.2	Effet cicatrisant de l'extrait d'ortie sur brûlures cutanée <i>in vivo</i> :	17
I.2.3	Préparation et traitement des rats :	18
I.2.4	Paramètre suivis.....	18
II.	Examen anatomopathologique	19
II.1	Fixation :	19
II.2	Déshydratation et inclusion.....	20
II.3	Enrobage à la paraffine	20
II.4	Réalisation des coupes histologiques	21
II.5	Déparaffinage et coloration des coupes histologiques.....	23
II.6	Montage	24
II.7	Observation microscopique.....	24
	RESULTATS ET DISCUSSIONS	26
I.	RESULTATS	26
I.1	Observation structurales des testicules	26
I.1.1	Histologie des testicules de rats témoins	26
I.1.2	Histologie des testicules de rats traités	28
I.2	Observation structurales des épидидymes.....	30
I.2.1	Histologie de l'épididyme de rats témoins	30
I.2.2	Histologie de l'épididyme de rats traités	31
II.	DISCUSSION	33
	CONCLUSION	36
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	37

INTRODUCTION

La recherche sur la santé reproductive masculine revêt une importance capitale, car elle a un impact direct sur la fertilité et le bien-être global des individus (**Márcia, 2023**). Au cours des dernières décennies, différentes substances chimiques et produits, employés dans les soins personnels et médicaux, ont suscité des inquiétudes quant à leurs effets potentiellement néfastes sur le système reproducteur masculin (**Mishra, 2015**). Les lotions topiques, employées pour des raisons esthétiques ou thérapeutiques, n'ont pas toujours été soumises à des études approfondies sur leur sécurité à long terme (**Hans-Christian, 2022**).

Depuis des millénaires, on a utilisé les plantes médicinales en raison de leurs propriétés curatives et de leurs avantages pour la santé humaine. Parmi celles-ci, l'*Urtica dioica*, connue sous le nom de « grande ortie », est souvent perçue comme une mauvaise herbe envahissante provoquant des piqûres douloureuses. Cependant, au-delà de cette première impression, ses caractéristiques physiques et biologiques en font d'elle une source précieuse de vertus exceptionnelles et se démarque par ses multiples propriétés thérapeutiques reconnues dans différentes cultures à travers le globe (**Subba, 2022**). De manière classique, l'ortie a été employée pour soigner diverses affections, allant des inflammations et des allergies aux problèmes urinaires et articulaires. Cependant, bien qu'il ait démontré de nombreux avantages, l'impact de l'extrait d'ortie sur la santé reproductive reste largement inconnu et soulève des questions sur sa sécurité (**Choudhary, 2018**).

L'analyse microscopique des gonades des rats traités présente un intérêt majeur dans cette recherche. Elle offre en effet la possibilité d'analyser et de repérer d'éventuelles anomalies histologiques des testicules et de l'épididyme après l'application de préparations à base d'ortie à diverses concentrations (**Morovvati, 2013**). L'objectif de cette approche est de déterminer si l'utilisation de ces produits peut avoir des conséquences néfastes sur la structure et la texture des organes reproducteurs mâles des rats. L'analyse microscopique des tissus permettra de repérer toute altération ou modification importante pouvant découler du traitement et d'évaluer les éventuelles répercussions sur la santé reproductive des sujets étudiés (**Richmond, 2018**). Grâce à cette méthode, il sera possible d'obtenir des données précieuses sur les éventuelles conséquences des préparations à base d'ortie sur la fertilité et la santé des organes reproducteurs des rats, ce qui facilitera l'évaluation de la sécurité et de l'innocuité de ces produits. La présente étude avait été menée à travers une approche histologique de deux organes d'intérêt : le testicule et l'épididyme.

Ce manuscrit est divisé en deux sections, la première portant sur les rappels bibliographiques concernant les médicaments, en particulier les médicaments à application cutanée, et sur les notions toxiques. Dans la seconde partie, on commence par une présentation du dispositif expérimental utilisé pour atteindre l'objectif du mémoire, puis on examine, interprète et discute des résultats.

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. Notions de toxicologie

La toxicologie est une branche de la pharmacologie qui étudie les effets indésirables des substances sur l'organisme. L'histoire de la toxicologie est riche et a vu émerger des penseurs clés qui ont contribué à son développement, tels que Theophrastus von Hohenheim, dit Paracelsus (1493-1541), une figure emblématique qui a révolutionné les pratiques médicales traditionnelles en introduisant un système de prescription basé sur une compréhension approfondie des substances actives. Sa remise en question des mélanges absurdes utilisés en médecine médiévale a suscité des controverses, et ses succès en matière de prescriptions l'ont même conduit à être accusé d'empoisonnement. C'est à ce moment qu'il a formulé un axiome pharmacologique majeur : « Si l'on veut expliquer avec précision l'action de chaque poison, il faut alors se demander ce qui n'est pas un poison ? Chaque substance est dangereuse et aucune n'est sans danger. « Ce n'est que la quantité qui rend une substance toxique » (**Lullmann et Mohr, 2006**). Cette déclaration souligne le caractère potentiellement toxique de toute substance et met en lumière le rôle crucial de la quantité dans la toxicité d'une substance. Ainsi, la compréhension des concepts et des principes propres à la toxicologie est essentielle pour appréhender les risques liés à l'exposition à des agents toxiques et pour garantir des pratiques médicales et professionnelles sûres et efficaces.

I.1 La toxicité

I.1.1 Définition

La définition de la notion de "toxique" n'est pas universellement acceptée, mais on désigne généralement comme toxique "un composé susceptible de nuire aux organismes vivants, en particulier aux humains, le degré d'endommagement dépendant de l'espèce et de la quantité. Les substances toxiques peuvent être classées en poisons synthétiques ou en poisons naturels (toxines) provenant de micro-organismes, de plantes ou d'animaux (**Reichl, 2004**). C'est également la capacité d'une substance à avoir des conséquences néfastes sur un être vivant, allant d'un simple malaise à la mort. La toxicité est souvent liée aux substances chimiques, mais elle peut également être liée à des éléments biologiques tels que certains champignons vénéneux. L'effet néfaste est lié à la dose, à la voie d'absorption, au type et à la gravité des lésions ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition d'une lésion (**CNESST, 2024**). Il existe diverses formes de toxicité, chacune ayant des caractéristiques et des mécanismes spécifiques.

I.1.2 La toxicité aiguë (court terme)

La toxicité aiguë fait référence aux conséquences néfastes sur la santé qui peuvent découler d'une exposition unique ou répétée sur une période de 24 heures. La durée totale d'observation des effets est habituellement de deux semaines. Les dégâts recherchés peuvent inclure des symptômes cliniques ou biologiques de toxicité, des changements anormaux dans les organes et les tissus, pouvant même entraîner la mort dans certains cas (ANSES, 2017).

I.1.3 La dose létale 50 (DL 50)

La DL50 est une mesure standard utilisée en toxicologie pour évaluer la toxicité relative d'une substance chimique (CONSEIL, 2019). Elle représente la dose d'une substance qui provoque la mort de 50% de la population testée dans des conditions expérimentales bien définies. En cas d'inhalation d'un toxique, on parle de concentration létale. Cette valeur est généralement exprimée en milligrammes de substance par kilogramme de poids corporel, ou en millilitres de substance par kilogramme de poids corporel, selon la forme de la substance étudiée (De Jesús, 2021). Cette valeur permet de comparer la toxicité de différentes substances et d'estimer les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement. Plus la DL50 est faible, plus la substance est toxique. Cet indice est largement utilisé dans le développement de nouveaux médicaments, produits chimiques et autres substances afin d'évaluer leur sécurité d'utilisation. Bien que la DL50 soit un indicateur important de la toxicité aiguë des substances, elle ne fournit pas d'informations détaillées sur les mécanismes en jeu ni sur les lésions causées (Çelik, 2023).

I.1.4 La toxicité chronique (longe terme)

La toxicité chronique est le résultat d'une exposition prolongée, répétée sur une longue durée à des doses plus ou moins faibles de substances toxiques, dont les effets nocifs ne se font sentir que des mois, des années, voire des décennies plus tard (ANSES, 2017). Contrairement à la toxicité aiguë (TAB.I) qui se manifeste suite à une exposition de courte durée, la toxicité chronique provient de l'accumulation progressive de la substance dans l'organisme. Ses symptômes apparaissent de manière plus lente et progressive, pouvant entraîner des dommages irréversibles aux organes et systèmes biologiques. L'évaluation de la toxicité chronique est plus complexe car elle dépend de la dose, de la durée et de la fréquence d'exposition, et peut survenir à des doses inférieures aux seuils de toxicité aiguë (Harshda, 2023).

Tableau I: Comparaison entre les formes de toxicité (CNESST, 2024)

Forme d'intoxication	Fréquence administration	Durée d'exposition
Aiguë	Unique	< 24 heures
Chronique	Répétée	> 3 mois

I.2 Notion d'exposition et d'effet

I.2.1 Définition de la dose toxique

La dose toxique se définit comme la quantité d'une substance chimique ou d'un médicament qui, lorsqu'elle est administrée à un organisme vivant, peut entraîner des effets nocifs ou un empoisonnement. Cette dose dépend de nombreux facteurs, notamment la voie d'exposition (orale, cutanée, inhalation), la durée d'exposition, la fréquence d'exposition, ainsi que les caractéristiques individuelles de l'organisme exposé (âge, poids, santé, etc.). La dose toxique peut varier considérablement selon le type de substance et l'espèce considérée (CNESST, 2024). Il est donc important de déterminer avec précision la dose toxique pour chaque substance afin de minimiser les risques liés à l'exposition.

I.2.2 Définition de l'effet toxique

L'effet toxique désigne est la réponse biologique néfaste d'un organisme à une substance chimique ou à un médicament. Cet effet se manifeste par des signes cliniques, des changements physiologiques ou biochimiques indésirables, pouvant aller jusqu'à la maladie ou la mort. Les effets toxiques peuvent être locaux, systémiques, aigus, chroniques, réversibles ou irréversibles, en fonction de la nature de la substance, de la durée et de l'intensité de l'exposition (Gilles, 2004). L'évaluation des effets toxiques est essentielle pour déterminer les risques liés à l'utilisation d'une substance et pour mettre en place des mesures de prévention et de protection adéquates.

I.2.3 Relation dose-effet

La relation dose-effet est un concept fondamental en toxicologie qui établit un lien entre la dose d'une substance et les effets observés sur un organisme. Plus la dose augmente, plus les effets toxiques potentiels sont importants. Cette relation peut être linéaire, mais elle peut aussi suivre une courbe dose-réponse plus complexe, avec des seuils d'effets, des effets maximaux ou des effets non monotones (Hayes, 2020). La connaissance de la relation dose-effet permet de déterminer des doses seuils, des doses maximales admissibles ou des doses létales, qui sont des

informations essentielles pour évaluer les risques et mettre en place des mesures de gestion adaptées (Donaldson, 2013).

La (Figure 1), illustre la relation entre la dose et l'effet au niveau individuel est illustrée par la courbe dose-effet, qui montre comment l'intensité ou la gravité des effets peut varier en fonction de la quantité de substance exposée. Certains effets toxiques, tels que la mort ou le développement d'un cancer, ne suivent pas une progression linéaire (Holmberg, 2000). L'effet toxique observé dépend directement de la dose administrée, en raison de la diversité des cellules, des tissus et des organes dans le corps humain, chacun ayant ses propres sensibilités et mécanismes de protection (Tsatsakisa, 2018).

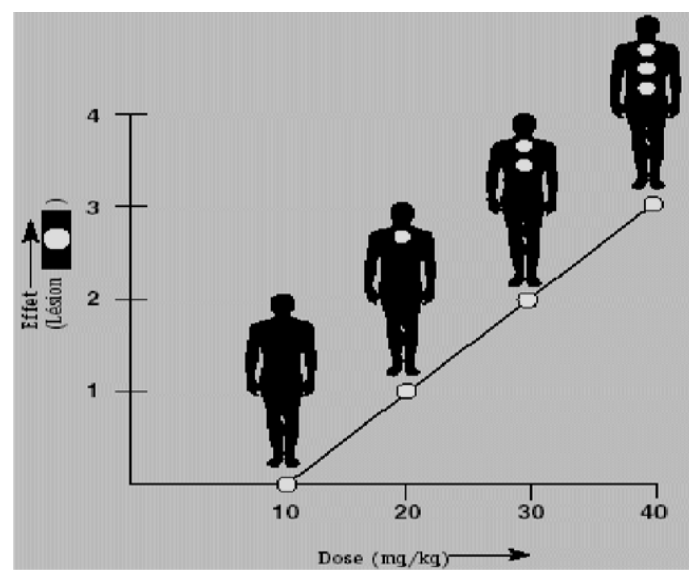


Figure 1: Relation entre la dose et l'effet (CNESST, 2024)

Avec une augmentation de la dose, un plus grand nombre de personnes au sein de la population exposée peuvent être affectées (Figure 2). Les effets observés, ou leurs variations, peuvent différer d'un individu à l'autre exposé à une même dose de substance, ce phénomène étant également observé au niveau d'une population (Holmberg, 2000). Cette interaction est connue sous le nom de dose-réponse ou exposition-réponse, où la proportion d'individus affectés par une dose donnée est susceptible d'augmenter avec l'augmentation de la dose (Tsatsakisa, 2018).

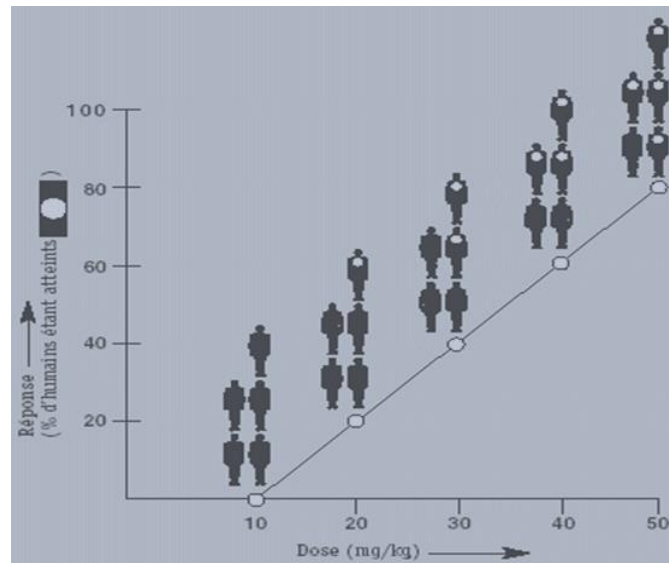


Figure 2: relation entre la dose et la réponse (CNESST, 2024)

I.3 Substance toxique

I.3.1 Définition

Une substance toxique est une substance qui peut causer des dommages à un organisme vivant lorsqu'elle est ingérée, inhalée ou absorbée par la peau. Les effets nocifs d'une substance toxique peuvent varier en fonction de la dose, de la voie d'exposition et de la sensibilité de l'individu. (Timbrell, 2023)

I.3.2 Exemples de substances toxiques :

- **Les poisons** : tels que le cyanure, l'arsenic et la strychnine, qui peuvent tuer rapidement à faible dose.
- **Les produits chimiques industriels** : tels que le benzène, le chlorure de méthyle et l'amiante, qui peuvent causer des cancers et d'autres problèmes de santé à long terme.
- **Les métaux lourds** : tels que le plomb, le mercure et le cadmium, qui peuvent endommager le cerveau, les reins et d'autres organes.
- **Les pesticides** : qui peuvent tuer les insectes et autres nuisibles, mais qui peuvent également être dangereux pour les humains et les animaux domestiques.

- **Les produits ménagers** : tels que les nettoyants, les détergents et les pesticides, qui peuvent causer des irritations de la peau, des yeux et des voies respiratoires (**Hussein, 2023**)

Il est important de noter que presque toutes les substances peuvent être toxiques à des doses suffisamment élevées. La toxicité d'une substance dépend de plusieurs facteurs, notamment :

- **La dose** : Plus la dose d'une substance toxique est élevée, plus les effets nocifs sont susceptibles d'être graves (**Eaton, 2008**).
- **La voie d'exposition** : La voie par laquelle une substance toxique pénètre dans l'organisme est un facteur déterminant de sa toxicité. Les principales voies d'exposition sont l'ingestion, l'inhalation et l'absorption cutanée (**Casarett, 2013**).
- **La sensibilité individuelle** : Certaines personnes sont plus sensibles aux effets des substances toxiques que d'autres. Cela peut être dû à des facteurs génétiques, à l'âge, à l'état de santé et à d'autres facteurs (**Warshaw, 2011**).

I.4 Voies de pénétration des substances toxiques dans l'organisme

I.4.1 Voie respiratoire (inhalation) :

C'est la principale voie par laquelle les toxines s'infiltreront dans le corps. Il s'agit de gaz, de vapeurs, d'aérosols (solides et liquides). Les poumons sont des organes d'échange gazeux entre l'air des alvéoles et le sang des capillaires alvéolaires. La zone d'échange gazeux est d'environ 100 mètres carrés, soit l'équivalent de la superficie d'un court de tennis. Cette grande surface et cette fine membrane alvéolaire permettent aux substances toxiques contenues dans l'air d'être rapidement absorbées dans le sang (**Viau, 2003**).

I.4.2 Voie cutanée (peau)

La peau est un organe de protection important, mais elle peut également être une voie de pénétration pour les substances toxiques. La pénétration cutanée dépend de plusieurs facteurs :

- Les propriétés physiques et chimiques de la substance toxique : Les substances liposolubles (solubles dans les graisses) pénètrent plus facilement que les substances hydrosolubles (solubles dans l'eau).
- L'état de la peau : Une peau abîmée (coupures, eczéma) est plus perméable aux substances toxiques qu'une peau saine.

- La durée de contact : Plus le temps de contact entre la peau et la substance toxique est long, plus la quantité de substance absorbée sera importante. (Gilles, 2004)

I.4.3 Voie digestive (ingestion)

C'est la voie de pénétration la plus lente, mais elle peut être importante en cas d'ingestion accidentelle ou volontaire de substances toxiques. L'absorption digestive dépend de plusieurs facteurs :

- Les propriétés physiques et chimiques de la substance toxique : Les substances liposolubles sont plus facilement absorbées que les substances hydrosolubles.
- Le pH de l'estomac : Un pH acide favorise l'absorption de certaines substances toxiques.
- La présence d'aliments dans l'estomac : La présence d'aliments peut retarder l'absorption de certaines substances toxiques (Tron, 2002).

I.4.4 Autres voies de pénétration

- Voie muqueuse : Les muqueuses des yeux, du nez et de la bouche peuvent également être des voies de pénétration pour les substances toxiques.
- Voie injectable : Les substances toxiques peuvent également pénétrer dans l'organisme par injection, par exemple en cas de piqûre d'insecte venimeux ou d'injection accidentelle d'un médicament (Holmberg, 2000).

I.4.5 La toxicité cutanée

Le phénomène de toxicité cutanée désigne la capacité d'une substance à avoir des conséquences néfastes sur la peau, comme l'irritation, l'inflammation, les éruptions cutanées. Des éléments tels que la concentration de la substance, le pH, la solubilité et la durée d'exposition peuvent influencer la toxicité cutanée (Sedrati, 2021).

II. Les traitements topiques

Les traitements topiques sont une solution essentielle pour traiter divers problèmes de peau. Leur application directe sur la zone affectée les rend à la fois sûrs et efficaces, mais ils peuvent également entraîner des effets secondaires. Il est crucial de comprendre et de disposer d'informations générales sur ces médicaments cutanés, ce que nous aborderons dans les sections à venir.

II.1 Définition d'un médicament

Selon loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé en Algérie, dans son article 170, est considéré comme médicament « toute substance ou une composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou lui être administrée, dans le but d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en ayant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (T Alsamara, 2022).

II.2 Définition d'un médicament à application cutanée

Les médicaments à application cutanée, aussi appelés traitements topiques, sont des médicaments appliqués directement sur la peau pour traiter une affection localisée. Ils sont disponibles sous différentes formes (Neal, 2013). Ils peuvent être naturels, synthétiques ou biosynthétiques et provenir de plantes, d'animaux, de microbes ou de minéraux (Alamgir, 2017).

II.3 Les différentes formes des médicaments topiques

Chaque forme possède des caractéristiques propres qui influencent son efficacité, son confort d'utilisation et son adéquation à des pathologies spécifiques.

II.3.1 Crèmes

Émulsions semi-solides à base d'eau ou d'huile présentent une texture fluide et onctueuse, pénétrant rapidement la peau. Elles sont particulièrement adaptées aux zones sèches et squameuses, laissant un fini non gras qui permet à la peau de respirer. Exemples : les crèmes hydratantes, les corticoïdes topiques et les antifongiques topiques (BenYahya, 2013).

II.3.2 Gels

Les gels sont des suspensions de principes actifs dans un gel aqueux, offrant une texture fraîche et non grasse. Ils laissent un fini sec sur la peau, ce qui les rend adaptés aux peaux grasses et acnéiques. Leur caractère frais et non occlusif limite le risque de macération. Exemples : gels anti-acnéiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques (Caroline Gaudy-Marqueste, 2022).

II.3.3 Pommades

Préparations grasses et onctueuses à base de vaseline ou de lanoline, ayant une texture épaisse et occlusive. Elles forment un film protecteur sur la peau, les rendant idéales pour les zones sèches, fissurées ou irritées. Leur pénétration lente, ce qui peut limiter leur efficacité pour certaines pathologies. Leur caractère occlusif peut favoriser la macération dans certains cas. Exemples : pommades cicatrisantes, pommades antifongiques topiques (**Caux, 2022**).

II.3.4 Lotions

Solutions liquides à base d'eau ou d'alcool, à la texture fluide et aqueuse. Elles sèchent rapidement sur la peau, procurant un effet rafraîchissant et apaisant. Elles conviennent aux zones suintantes ou irritées. Leur caractère peu occlusif limite le risque d'effets indésirables. Exemples : lotions antiseptiques, lotions antiprurigineuses (**Caux, 2022**).

II.3.5 Solutions

Mélanges liquides de principes actifs dans un solvant, pouvant avoir une texture aqueuse ou alcoolique. Elles permettent une application localisée précise et peuvent contenir des agents actifs supplémentaires tels que des antiseptiques ou des désinfectants. Elles conviennent aux zones infectées ou irritées. Leur caractère peu occlusif favorise la cicatrisation. Exemples : solutions antiseptiques, solutions antifongiques topiques (**Caux, 2022**).

II.3.6 Patchs transdermiques

Systèmes délivrant le médicament dans la peau à un débit contrôlé sur plusieurs heures ou jours. Ils comportent un réservoir contenant le principe actif et un support adhésif pour une application facile et pratique. Les patchs permettent des traitements au long cours mais peuvent causer des irritations cutanées locales. Exemples : patchs à la nicotine pour arrêter de fumer, patchs antalgiques (**Caux, 2022**).

II.4 Mode d'action des médicaments à application cutanée

Les médicaments à application cutanée agissent de différentes manières, selon la formulation et le principe actif :

II.4.1 Action locale

Le médicament agit directement sur la zone d'application, par exemple pour traiter une infection cutanée ou une inflammation (**Giovannini- Chami, 2014**).

II.4.2 Action systémique

Le médicament traverse la peau et pénètre dans la circulation sanguine pour exercer son effet dans tout le corps. C'est le cas de certains patchs transdermiques, comme le patch à la nicotine pour arrêter de fumer (**Giovannini- Chami, 2014**).

II.5 Choisir la forme d'un médicament topique adaptée

Le choix de la forme d'un médicament topique dépend de plusieurs facteurs :

II.5.1 Nature de l'affection cutanée

- ⇒ Les crèmes et gels sont souvent privilégiés pour les peaux sèches ou acnéiques.
- ⇒ Les pommades conviennent mieux aux zones sèches, fissurées ou irritées.
- ⇒ Les lotions sont idéales pour les zones suintantes ou irritées.
- ⇒ Les solutions sont utiles pour les applications localisées et les zones infectées.
- ⇒ Les patchs transdermiques sont adaptés aux traitements au long cours (**Boulanger, 2014**).

II.5.2 Localisation de l'application

- ⇒ Les gels et lotions sont plus faciles à appliquer sur les zones velues.
- ⇒ Les crèmes et pommades sont plus adaptées aux plis cutanés.
- ⇒ Les solutions peuvent être utilisées sur l'ensemble du corps (**Boulanger, 2014**).

II.5.3 Préférences du patient

- ⇒ Certaines personnes préfèrent les textures grasses (pommades) aux textures (**Boulanger, 2014**).

III. Types de toxicités des médicaments topiques

Les toxicités des médicaments topiques peuvent se manifester de différentes manières :

III.1 Irritations cutanées

C'est la réaction indésirable la plus fréquente. Elle se caractérise par des rougeurs, des démangeaisons, des brûlures, des picotements, des sécheresses cutanées, voire des eczémas. Les irritations sont généralement dues à une sensibilité individuelle à un composant du médicament ou à une application excessive (**Daphne E, 2023**).

III.2 Réactions allergiques

Elles peuvent survenir chez des personnes hypersensibles à un ou plusieurs composants du médicament. Les manifestations allergiques peuvent inclure des rougeurs, des démangeaisons intenses, des gonflements, des urticaires, voire un choc anaphylactique dans les cas graves. **(Daphne E, 2023)**

III.3 Toxicité systémique

Elle est rare, mais peut survenir en cas d'absorption importante du médicament dans la circulation sanguine. Cela peut être dû à une application sur une grande surface cutanée, à une peau lésée ou à l'utilisation de médicaments topiques très puissants. Les symptômes d'une toxicité systémique varient selon le médicament, mais peuvent inclure des nausées, des vomissements, des vertiges, des maux de tête, voire des troubles graves du foie ou des reins. **(Daphne E, 2023)**

III.4 Photosensibilité

Certains médicaments topiques peuvent rendre la peau plus sensible au soleil, augmentant le risque de coups de soleil, d'où la nécessité de se protéger du soleil pendant le traitement **(Daphne E, 2023)**.

III.5 Facteurs de risque de toxicité des médicaments topiques

Certains facteurs augmentent le risque de toxicité des médicaments topiques

III.5.1 Âge

Les nourrissons, les enfants et les personnes âgées ont une peau plus fragile et sont plus susceptibles aux irritations cutanées **(Vidal, 2019)**.

III.5.2 État de la peau

Les personnes ayant une peau sèche, eczémateuse ou lésée sont plus à risque de toxicité.

⇒ Antécédents allergiques :

Les personnes ayant des allergies connues à certains médicaments ou produits cosmétiques sont plus susceptibles de développer des réactions allergiques aux médicaments topiques.

⇒ Utilisation concomitante d'autres médicaments :

Certains médicaments peuvent interagir avec les médicaments topiques et augmenter le risque d'effets indésirables (Vidal, 2019).

IV. Exemples de médicaments topiques à risque

Parmi les médicaments topiques pouvant présenter des effets toxiques sur le système reproducteur masculin, on peut citer :

- ⇒ **Anti androgènes** : Utilisés pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate ou l'acné, ils peuvent bloquer l'action de la testostérone et affecter la fertilité. Exclamation
- ⇒ **Corticoïdes topiques puissants** : Utilisés pour traiter des affections cutanées inflammatoires, ils peuvent supprimer la production d'hormones sexuelles mâles.
- ⇒ **Anesthésiques locaux** : Utilisés pour soulager la douleur, ils peuvent avoir un effet toxique direct sur les testicules et altérer la spermatogenèse exclamation
- ⇒ **Minoxidil** : Utilisé pour traiter la perte de cheveux, il peut perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et réduire la fertilité exclamation (Marx, 2024).

MATERIELS

ET

METHODES

Cette étude est une analyse histologique des organes du système reproductif masculin chez les rats, suite à l'appliqué d'une lotion topique sur la peau et la récupération des organes cibles. Ce processus a été réalisé au Centre Hospitalo-Universitaire de Béjaïa, au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique (ANAPATH) Sidi Ali Lebhar, ainsi qu'au laboratoire de recherche en écologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Abderrahmane Mira Béjaïa

I. Matériel biologique

I.1 *Urtica dioica*



Figure 3 Aspects morphologique d'*Urtica dioica* (Dalmas, 2016)

TABLEAU II : Taxonomie de l'ortie dioïque (SUBRAMANI, 2014)

REIGNE	Plantae-plants
SUBREIGNE	Trancheobionta-vascular plats
SUPERDIVISION	Spermatophyta-Seed plants
DIVISION	Magnoliophyta- Flowering plants
CLASSE	Magnoliopsida- Dicotyledons
SUBCLASSE	Hamamelidae
ORDRE	Urticales
FAMILLE	<i>Urticaceae</i> -Nettle family
GENRE	<i>Urtica</i> L
ESPECE	<i>Urtica dioica</i> L.- stinging nettle P

L'ortie dioïque, *Urtica dioica* (**Tableau II**), est une plante vivace présente dans les zones tempérées et subtropicales, fleurit de juin à septembre et prospère dans un sol riche en azote. Ses fleurs, allant du brun rougeâtre au blanc verdâtre, se présentent en petites grappes vertes à l'aisselle des feuilles supérieures (Erreur ! Source du renvoi introuvable.). Cette plante présente des fleurs mâles et femelles dans des inflorescences distinctes, d'où son nom spécifique de *Dioica* (**Wagner H, 1989**).

L'ortie utilisée pour cette étude a été collectée en mars 2022 à Barbacha, Bejaia puis séchée à température ambiante et à la lumière pendant 15 jours. La poudre d'ortie résultante a été conservée dans des bouteilles en verre hermétiquement scellées, à l'abri de la lumière et de l'humidité, en vue d'une utilisation ultérieure.

I.1.1 Préparation de l'extrait de plante :

Les extraits bruts d'*Urtica dioica* ont été préparés en suivant le protocole modifié d'Ebrahimzadeh et *al.* (2015). Pour obtenir l'extrait éthanolique d'ortie en mélangeant, 100 g de poudre d'ortie ont été mélangés avec 500 ml d'éthanol à 70%, et agités pendant 24 heures. Cette étape de macération a été répétée trois fois. La solution résultante a été filtrée et ensuite soumise à un processus de concentration à l'aide d'un rota-évaporateur, à une température de 40°C et à 280 rotations par minute, afin d'éliminer l'eau et l'éthanol (**Ebrahimzadeh, 2015**).

I.2 Rats albinos de souche Wistar :

L'étude de l'intoxication aiguë et de l'effet cicatrisant de l'extrait éthanolique d'ortie sur des brûlures thermiques a été menée sur 14 rats albinos Wistar. Les rats ont été fournis par l'animalerie de l'institut Pasteur d'Alger et ont été logés dans des cages en plexiglas avec accès de l'eau et de la nourriture, dans des conditions de laboratoire standard. Conformément aux directives européennes sur l'utilisation d'animaux de laboratoire, les rats ont été acclimatés pendant 10 jours avant le début des expérimentations.

I.2.1 Traitement des rats :

Avant les tests, une zone de la peau dorsale de chaque rat, équivalent à environ 10% de sa surface totale, a été rasée 24 heures avant le test pour éviter toute coupure ou irritation qui pourrait compromettre l'imperméabilité de la peau.

I.2.2 Effet cicatrisant de l'extrait d'ortie sur brûlures cutanée *in vivo* :

L'évaluation de l'effet cicatrisant de l'extrait d'*Urtica dioica* sur des brûlures cutanées a été réalisée sur des rats mâles pesant environ 250 à 300 g, répartis selon un tableau de répartition préétabli (Tableau III).

Tableau III : Les différents traitements subis par les rats Albinos Wistar.

N°	Traitement
01	1% extrait d'ortie + 2% d'extrait d'ortie + Infection bactérienne.
02	1% extrait d'ortie + 2% extrait d'ortie
03 Contrôle négatif	Non traité et Non brulé
04 Contrôle positif	1% de Flamazine
05 Contrôle négatif	Brulure + Vaseline
06	2% extrait d'ortie + Brulure
07	1% extrait d'ortie
08	1% extrait d'ortie
09	1% extrait d'ortie
10	0.5%Extrait d'ortie
11 Contrôle négatif	Brulure et Sans extrait
12	2% extrait d'ortie
13	2% extrait d'ortie
14 Contrôle positif	Flamazine + Vaseline

I.2.3 Préparation et traitement des rats :

Afin de faciliter l'application et d'obtenir différentes concentrations en extrait, celui-ci a été préparé dans un récipient contenant de la vaseline neutre. Les doses utilisées dans cette étude étaient de 1%, 2% et 10%, appliquées quotidiennement pendant une période de 30 jours. Aucun pansement n'a été utilisé pour protéger les plaies traitées et non traitées. La solution Flamazine®, à base de sulfadiazine argentine à 1%, a été fournie par le CHU de Bejaia. Ce produit a été choisi pour comparer l'efficacité de nos extraits à une pommade disponible sur le marché et pour étudier son utilisation par les professionnels dans le traitement des brûlures. (McNutly, 2004)

Des injections intra-péritonéales d'un mélange de Dexylazine (2%) et de Kétamine (chlorhydrate de kétamine 50 mg/ml) ont été administrées aux rats pour une anesthésie générale (Akbari, 2015). Ensuite, des brûlures ont été réalisées sur la peau rasée de la partie dorsale de chaque animal. Cette région est sélectionnée pour sa facilité d'accès pour la brûlure, le suivi de l'évolution de la plaie et la prise de mesures. Le choix de cette localisation des brûlures a également permis d'empêcher les animaux de se blesser entre eux.

Pour les brûlures, une masselotte de 100 g et une surface de contact de 2,3 cm ont été utilisées pour les brûlures. La masselotte a été chauffée à 80°C jusqu'à atteindre un équilibre thermique pendant 5 minutes, puis retirée rapidement et appliquée sans pression pendant 20 secondes à l'endroit choisi (Akbari, 2015 ; Seyhan, 2020). Après les brûlures, les animaux traités ont été soignés avec un produit topique à la dose de 0,2 g par lot traité, tandis qu'aucun traitement n'a été administré aux rats témoins.

I.2.4 Paramètre suivis

La surveillance post-brûlure permet d'évaluer l'évolution de la cicatrisation en mesurant les diamètres de la plaie, l'inflammation, la couleur de la peau, etc., ainsi que les éventuelles modifications pathologiques ou troubles du comportement. Après l'euthanasie et la dissection des rats, une étude macroscopique de l'anatomie ainsi que des prélèvements des organes sexuels mâles (testicule et épидидyme) a été réalisée pour pouvoir effectuer respectivement des examens anatomopathologiques.

II. Examen anatomopathologique

Les coupes histologiques des organes cibles (testicules et épидидyme) prélevés des rats traités ont été effectuées au laboratoire d'Anatomopathologie du Centre de Sidi Ali Lebhar, annexe du CHU de Béjaïa, en suivant le protocole standard (**Gross, 2009**).

II.1 Fixation :

Les testicules et les épидидymes ont été prélevés, mesurés et pesés, puis lavés avec de l'eau physiologique, avant d'être conservés dans une solution de formol à 10% (fixateur). Cette étape vise à maintenir les structures dans une condition morphologique aussi proche que possible de l'état vivant. Les testicules et les épидидymes sont coupés en petit fragment horizontalement et verticalement afin de faciliter les prochaines étapes, puis placés dans des histo cassettes codées (**Figure 4**) Ensuite, les histo cassettes ont été immergés à nouveau dans du formol à 10% pendant 4h pour bien fixer les organes avant la prochaine étape, qui est la déshydratation.



Figure 4 : Les différentes étapes pré et post fixation des prélèvements

II.2 Déshydratation et inclusion

Les organes contenus dans les cassettes ont été déshydratés en les plongeant dans 07 bains d'alcools éthyliques à titrage croissant, de 70%, à 97%, suivi de trois bains d'alcool absolu, pendant 1h chacun (**Figure 5**). Ensuite, trois bains de xylène ont été appliqués pendant 1h30min chacun pour éliminer l'excès de formol dans les tissus et maintenir l'équilibre des concentrations. Cette étape permet de préparer les tissus à l'inclusion en paraffine. La paraffine ne se mélange pas avec l'eau, il est donc nécessaire de déshydrater complètement la pièce avant de l'intégrer dans la paraffine. Ainsi, une double substitution est effectuée :

- L'eau est remplacée par de l'alcool (Déshydratation).
- Le xylène est utilisé pour remplacer l'alcool (Substitution),

En plongeant les tissus déshydratés dans le xylène, on élimine toute trace d'éthanol utilisée lors de la déshydratation et on rend les pièces plus éclaircies.



Figure 5: Automate déshydrater de marque LEICA

II.3 Enrobage à la paraffine

La méthode consiste à placer le fragment d'organe dans un moule métallique préalablement rempli de paraffine pure et fondue, puis à le couvrir d'une cassette. Ensuite, les cassettes sont placées dans une plaque réfrigérante jusqu'à ce que la paraffine refroidisse et durcisse. Ensuite, les moules en inox sont retirés et les excès de paraffines autour des cassettes sont éliminés (**Figure 6**). Pour faciliter la coupe et améliorer le résultat, les cassettes qui sont plus dures sont placées dans un bac d'eau pour les ramollir un peu, tandis que les cassettes qui sont ramolli sont placées dans un congélateur pour les solidifier un peu.



Figure 6 : étape d'enrobage fait au centre d'Anapath.

II.4 Réalisation des coupes histologiques

Les blocs de paraffine contenant l'échantillon sont d'abord passés par le processus de dégrossissement à une épaisseur de 30 μm au microtome semi-manuel pour éliminer tout excès de paraffine et arriver au fragment. Il faut bien placer les blocs de paraffine dans le microtome et d'éviter de les incliner et si le bloc lui-même est mal formé lors du paraffinage, il faut refaire l'enrobage pour obtenir un meilleur résultat. Cela se fait avec n'importe quelle lame, même si elle est réutilisée.

Après avoir terminé le dégrossissement, on passe à la coupe en changeant une lame neuve pour un meilleur résultat. On entame la coupe en tranches fines (de 4 à 10 μm d'épaisseur) à l'aide d'un microtome (**Figure 7**). Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser le prélèvement et d'éviter les superpositions cellulaires, ce qui permet d'obtenir des images claires sous microscope photonique, La précision de la coupe est essentielle pour obtenir des préparations de qualité.

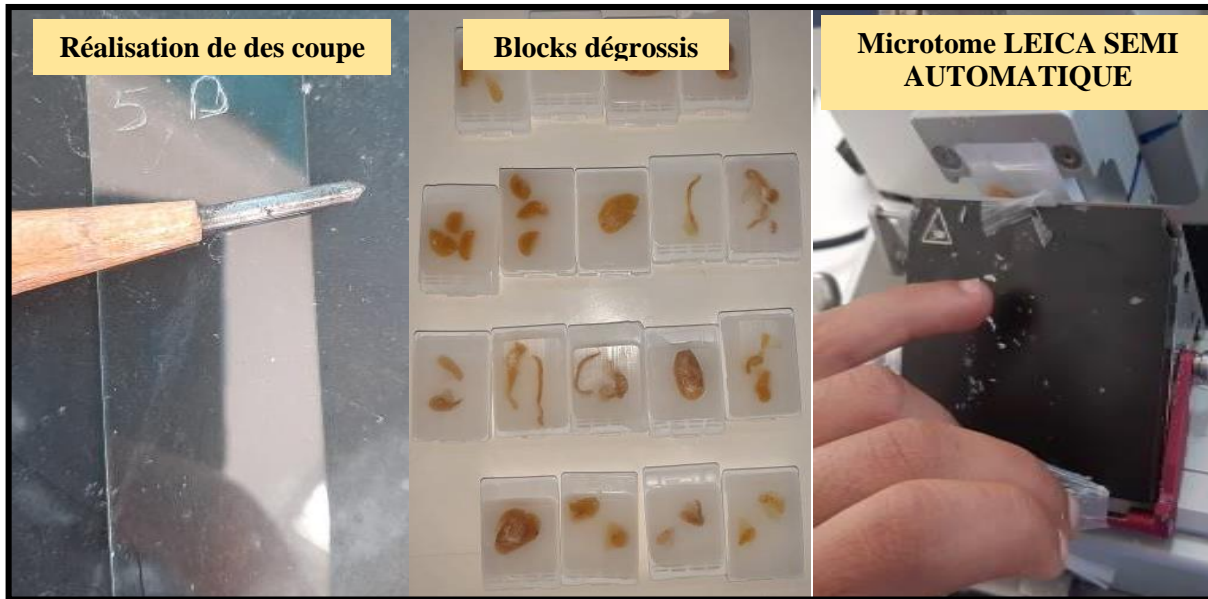


Figure 7 : Réalisation des coupes histologiques l'aide d'un microtome semi-automatique LEICA

Les rubans de paraffine sont recueillis sur le bain-marie et étendus pour bien étaler les coupes et éviter la superposition des cellules (**Figure 8**), puis déposés sur des lames en verre et séchés sur une plaque chauffante à 56°C afin d'assurer une bonne adhésion entre le tissu et la lame.

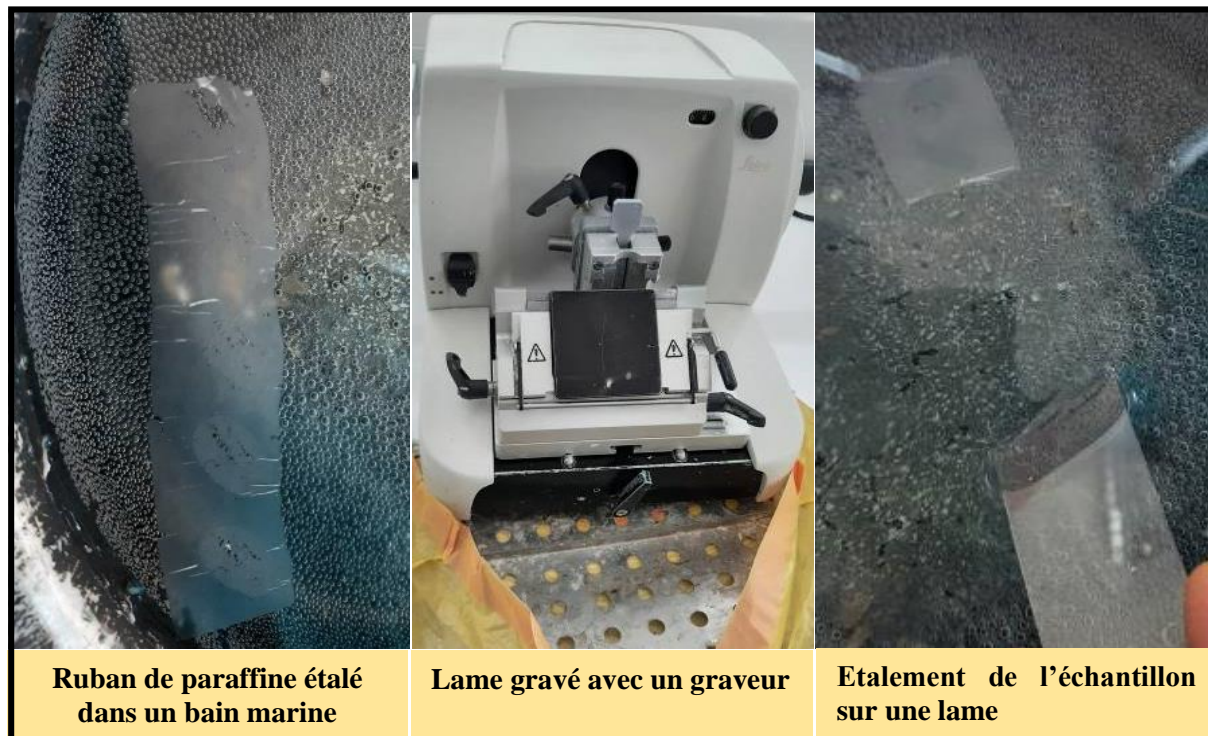


Figure 8 : Etalement de segment de ruban de paraffine sur une lame en verre

II.5 Déparaffinage et coloration des coupes histologiques

Les lames renfermant les parties tissulaires ont été chauffées pendant 1 heure à 58°C dans une étuve, puis plongées deux fois dans un bain de xylène pendant 20 minutes puis 5 minutes successivement pour éliminer toutes les impuretés (**Figure 9**). Ensuite, elles ont été encore immergées dans deux bains successifs d'alcool à des concentrations décroissantes pendant 5 minutes, puis rincées à l'eau.

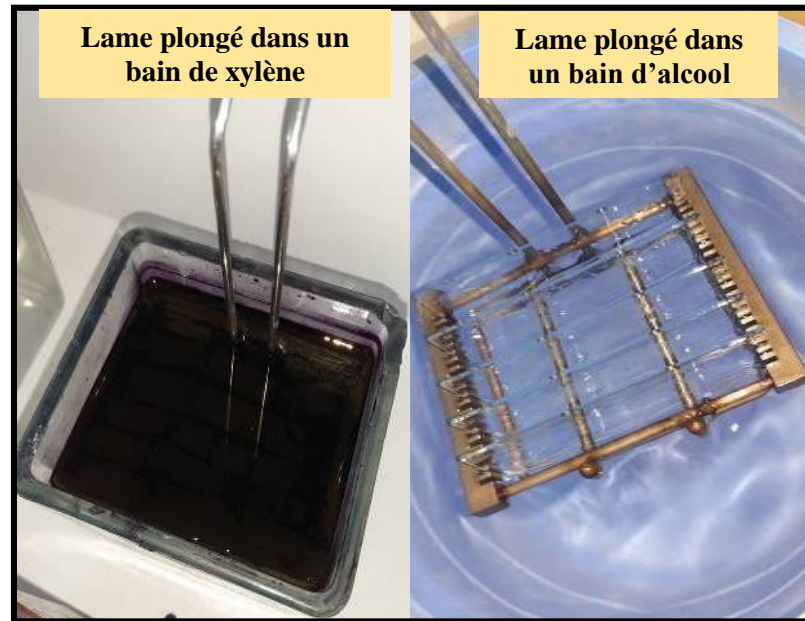


Figure 9 : Déparaffinage de lame

Une première coloration à l'hématoxyline a été réalisée pendant 4 minutes, suivie d'un rinçage à l'eau courante, puis une seconde coloration à l'éosine pendant 4 minutes pour colorer les noyaux et le cytoplasme. Après ces différents traitements (**Figure 10**), les lames ont été lavées à l'eau et séchées à l'étuve pendant 30 minutes.

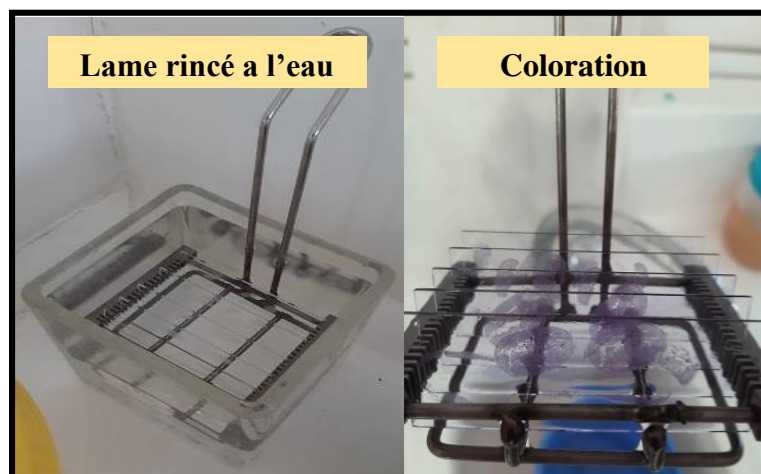


Figure 10 : processus de coloration hématoxyline-éosine

II.6 Montage

Une fois que les colorants ont été complètement séchés, des lamelles ont été placées sur les lames contenant les tissus colorés à l'aide d'une résine synthétique appelée Eukitt (SPECILAB), également connue sous le nom de baume de canada (**Figure 11**). Les lamelles ont été rincées avec du xylène pour éliminer les impuretés et assurer une bonne adhérence, permettant ainsi de conserver les coupes histologiques pendant une longue période et de les rendre plus visibles au microscope.

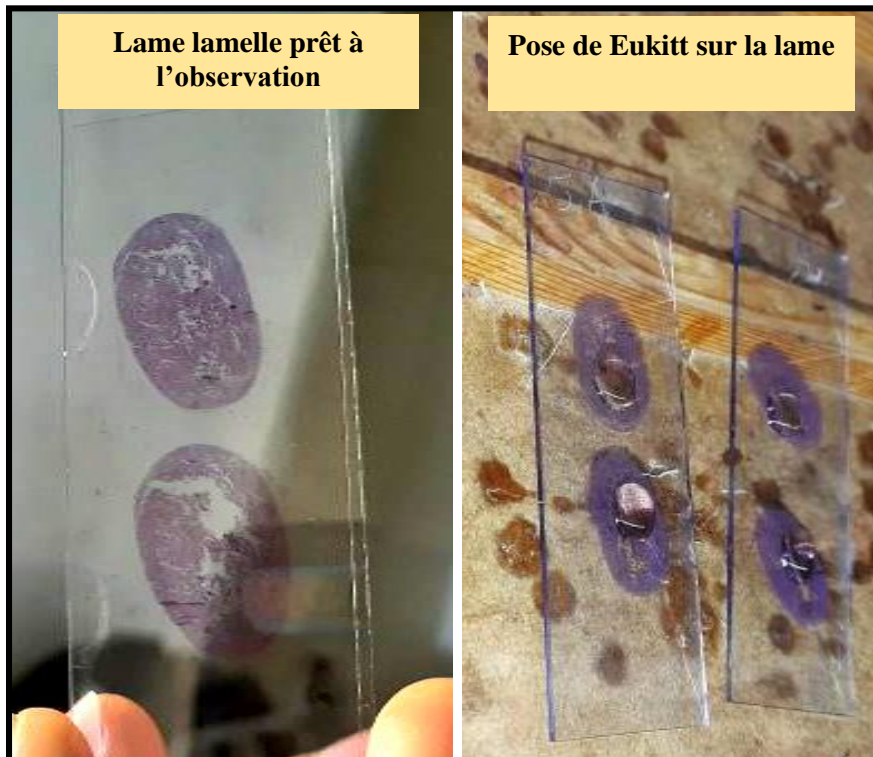


Figure 11 : Montage de la lamelle sur la lame pour observation microscopique

II.7 Observation microscopique

La microscopie optique est une technique couramment utilisée pour observer des structures fines et des détails à l'échelle microscopique. Au laboratoire d'écologie, situé au bloc des laboratoires de recherche à l'université de Béjaïa, une observation microscopique a été réalisée en utilisant un microscope optique, avec différents grossissements de ($G \times 10$, $G \times 40$, $G \times 100$). Ce microscope optique de marque OPTIKA est équipé d'une caméra microscopique de la marque OPTIKA MICROSCOPE ITALY, connectée à un ordinateur avec logiciel OPTIKA VISION PRO (**Figure 12**).

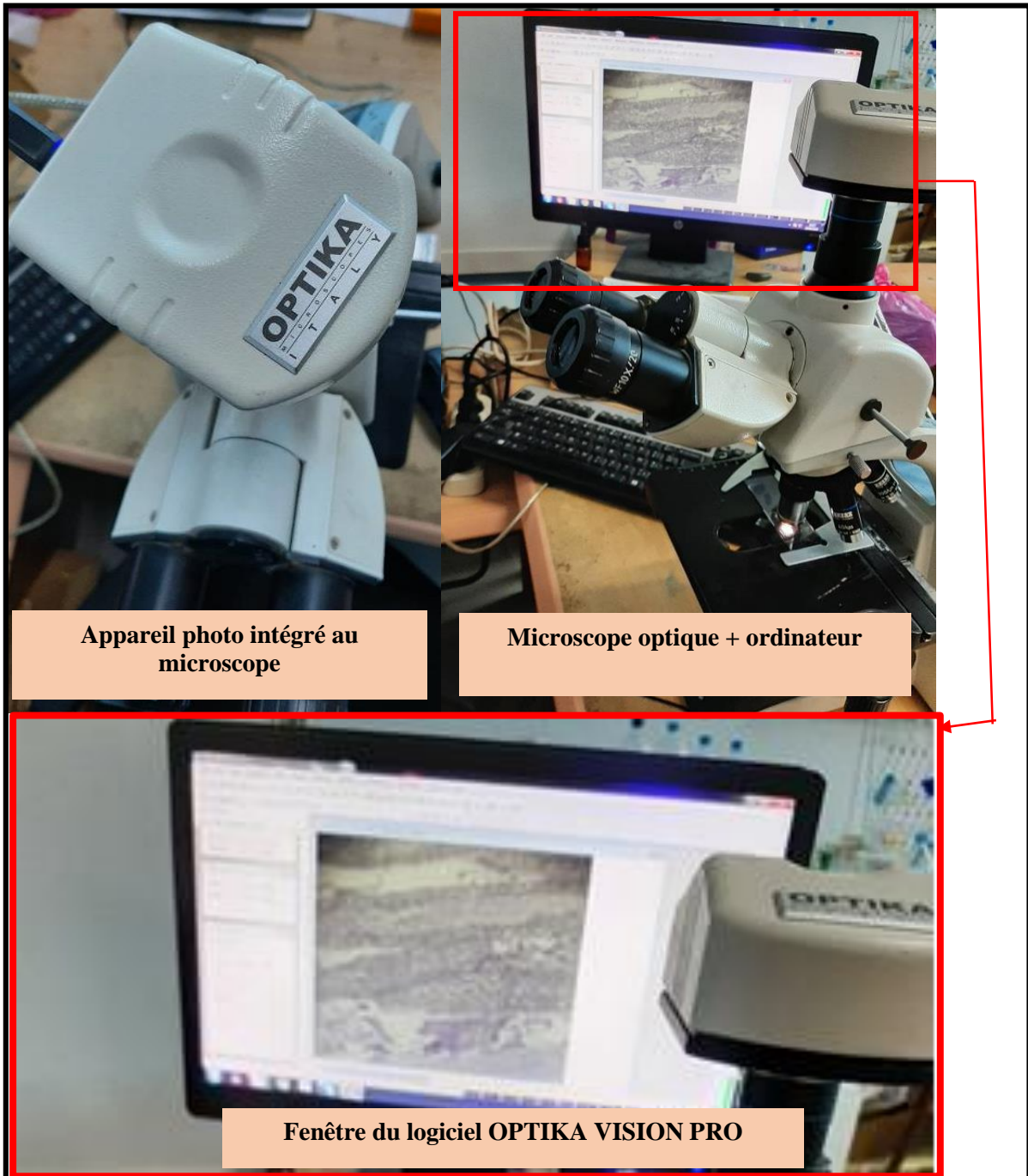


Figure 12 : Matériel utilisé pour la prise des photographies des coupes histologiques

L'analyse histologique a été focalisée sur l'examen des structures cellulaires, des tissus testiculaires et de l'épididyme afin de détecter d'éventuelles altérations morphologiques ou histologiques. Cette approche a permis d'évaluer de manière précise et détaillée les effets potentiels des préparations à base d'ortie sur la microstructure et la morphologie des organes reproducteurs mâles des rats, fournissant ainsi des données essentielles pour évaluer l'impact de ces traitements sur la santé reproductive des sujets étudiés.

RESULTATS

ET

DISCUSSIONS

I. RESULTATS

L'étude histologique de l'appareil génitale male du rat de souche Wistar, utilisée lors de nos manipulations, a apporté sur deux organes : les testicules et l'épididyme.

I.1 Observation structurales des testicules

Les testicules sains présentent des tubules séminifères étroitement enroulés, tapissés de cellules germinales à différents stades de développement, y compris les spermatogonies, les spermatocytes primaires et secondaires, les spermatides et les spermatozoïdes. Les cellules de Sertoli, situées entre les tubules séminifères, soutiennent la maturation des cellules germinales. (Martin, 2020)

I.1.1 Histologie des testicules de rats témoins

L'examen histologique des tubes séminifères chez les rats témoins négatifs et positifs (N=5 ; rats 03, 04, 05, 11, 14) n'a révélé aucune anomalie structurale. La morphologie des tubes séminifères était conservée, avec une architecture normale des cellules de Sertoli et des cellules germinales à différents stades de la spermatogénèse. Aucun signe de lésion, de désorganisation ou d'altération du processus spermatogénétique n'a été observé dans ce groupe (**Figure 13**).

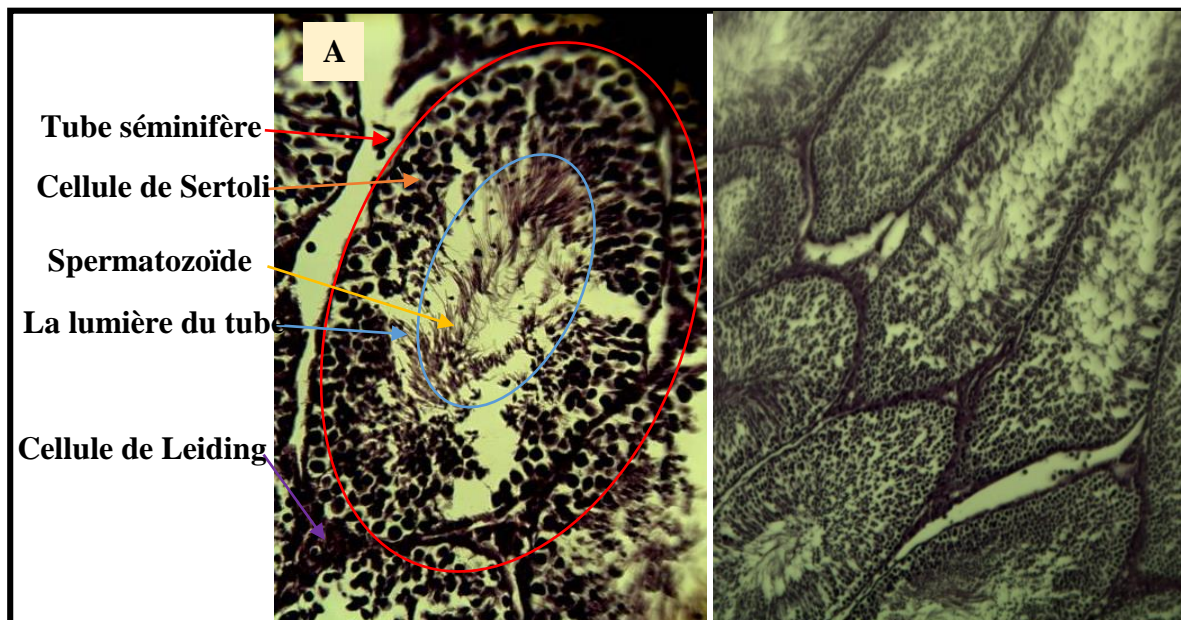


Figure 13 : Observation d'une coupe transversale d'un tube séminifère du rat témoin sous microscope optique grossissement X40(A) / X10 (B)

Les coupes histologiques des testicules des rats témoins révèlent un développement normal de la spermatogénèse (**Figure 13** et **Figure 14**). On observe la présence de

spermatozoïdes dans la lumière des tubes séminifères, ce qui concorde avec les observations de Clermont Y, 1959.

D'un point de vue structural, les tubes séminifères présentent une forme normalement arrondie. Le nombre des cellules germinales est réparti de manière homogène dans les tubes, sans différences notable dans les stades de maturation des spermatozoïdes (**Figure 13/A**). Aucune malformation, telle que des cassures dans les parois des tubes et des vacuoles, n'est observée (**Figure 14**). Les cellules de Sertoli, qui soutiennent et protègent les cellules germinales, sont présentes dans un état normal. De plus, les cellules Leydig, situées entre les tubes séminifères à proximité des vaisseaux sanguins, sont également visibles.

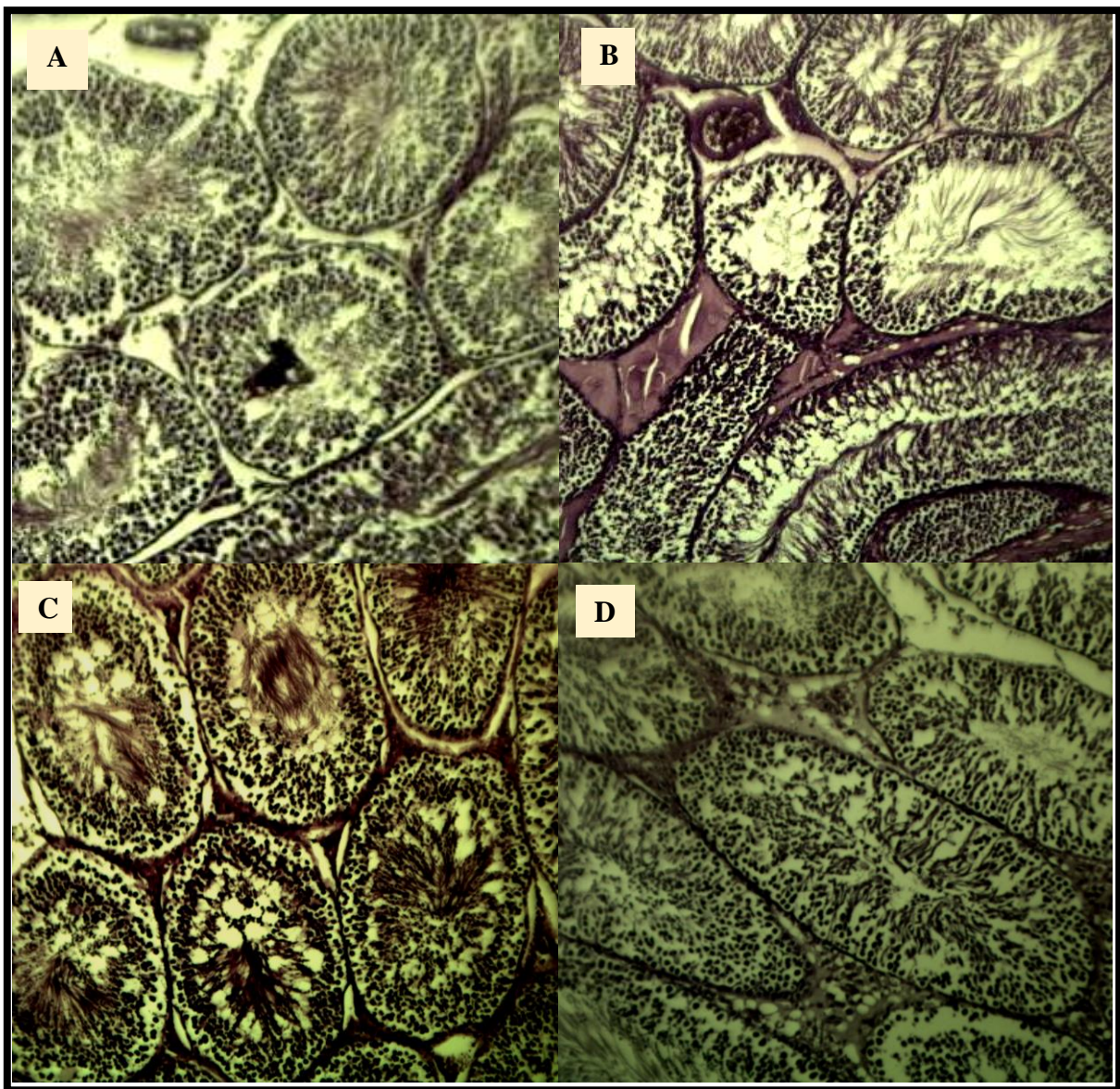


Figure 14 : observation microscopique comparatifs des coupes transversal des tubes séminifères des rats témoins (contrôle -/+) au grossissement X10 ; **A** : rat n 04 control (+) Flamazine à 1% ; **B** : rat n 03 control (-) ; **C** : rat n 05 control (-) vaseline ; **D** : rat n 11 control (-) brulure ; **E** : rat n 14 control (+) vaseline + Flamazine

I.1.2 Histologie des testicules de rats traités

Les coupes histologiques des tubes séminifères des rats traités révèlent une répartition homogène des cellules germinales et des stades de maturation des spermatozoïdes (**Figure 15**), similaires à ceux observés chez les rats témoins (**Figure 13 et Figure 14**). Aucune malformation, telle que des cassures ou des déformations des parois des tubes, ni la présence de vacuoles, n'est observée. Cependant, dans la (**Figure 15/C et D**), des vides entre les tubes sont identifiés (légendés **K, M**).

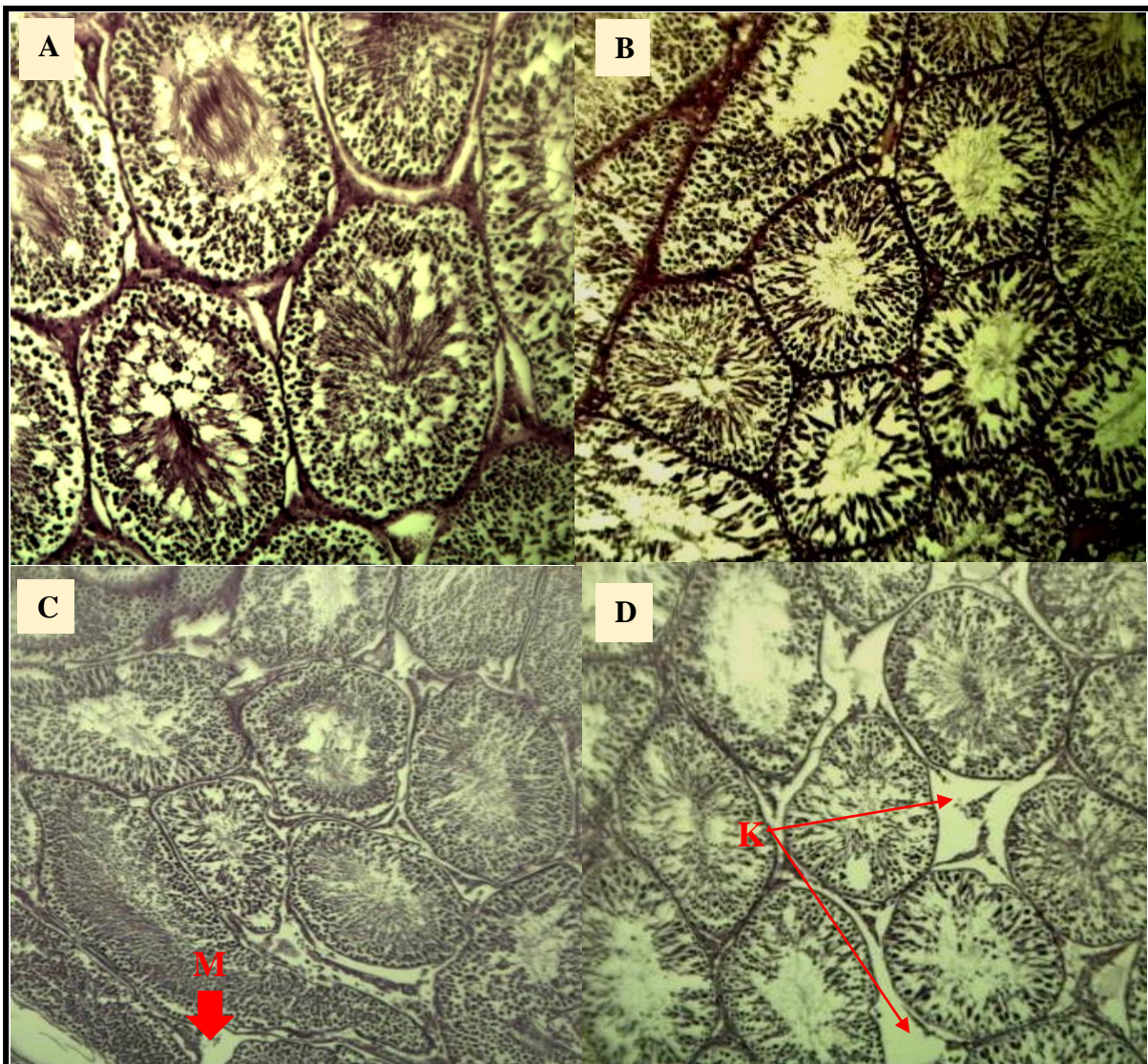


Figure 15 : observation microscopique des coupes transversales des tubes séminifères des rats traités à l'extrait d'ortie avec différentes concentrations, au grossissement X10 : A : Extrait d'ortie à 1% + brulure ; B : Extrait d'ortie à 2% + brulure ; C : Extrait d'ortie 1%+2% + brulure ; D : Extrait d'ortie à 0.5%+brulure

Dans l'échantillon traité par différentes concentrations d'extrait d'ortie, en plus d'une infection bactérienne et d'une brulure (**Figure 16/B**), la paroi des tubes séminifères présente une densité variable, allant d'une densité plus élevée à l'extérieur vers une densité moindre en

direction de la lumière du tube, où les flagelles des spermatozoïdes sont visibles. Les cellules de Sertoli et de Leydig sont bien définies (**Figure 17**).

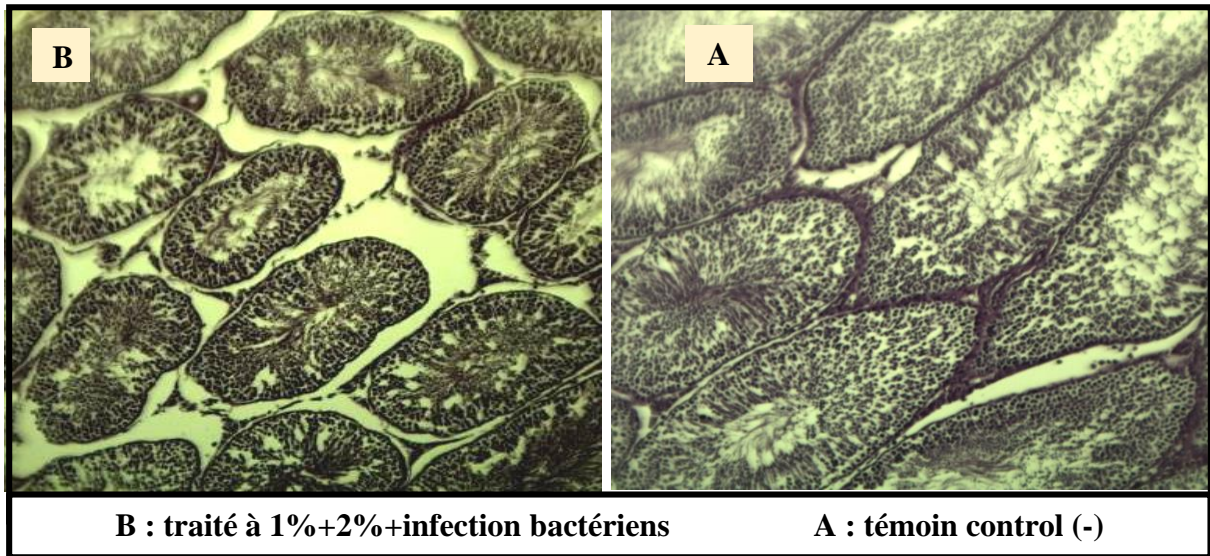


Figure 16 : Observation microscopique comparatifs des coupes transversales des tubes séminifères du rat témoin (contrôle -) et rats traités au extrait d'ortie 1%+2% de concentrations +infection bactérienne au grossissement X10

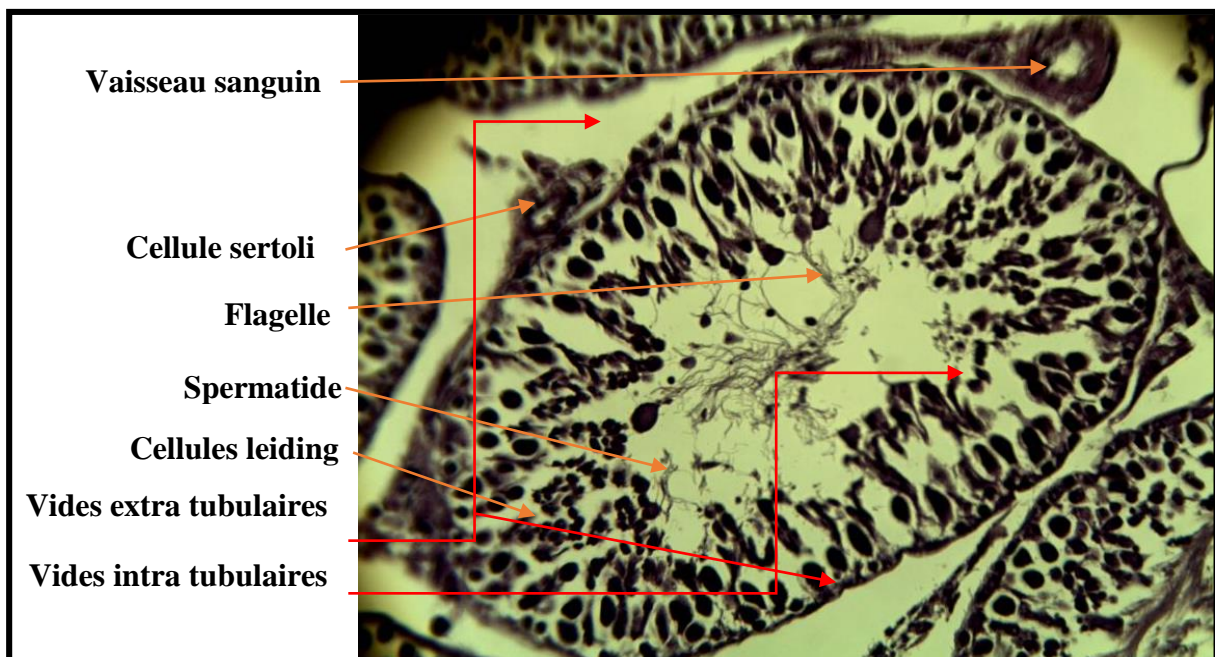


Figure 17 : Observation microscopique de coupe transversal d'un tube séminifère du rat n°01 (traité a 1%/2%d'extrait d'ortie + infection bactérien) au grossissement X40

I.2 Observation structurales des épидидymes

Le testicule des rats est enveloppé par l'épididyme, une structure anatomique distincte composée de tubes enroulés. Lorsque le testicule est sectionné, on observe des coupes transversales de ces tubes épидидymaires, qui présentent des diamètres variés et sont entourés de tissus conjonctif. Ces tubes épидидymaires se développent au niveau de la tête (caput) et de la queue (cauda) de l'épididyme. Ils sont tapissés d'un épithélium prismatique simple, avec une couche discontinue de cellules basales. Dans la partie initiale de l'épididyme, les tubes ont une forme prismatique élevée.

I.2.1 Histologie de l'épididyme de rats témoins

L'examen microscopique des coupes histologiques de l'épididyme chez les rats témoins, après coloration à l'hématoxyline-éosine, révèle une structure normale de l'épithélium et des tubes épидидymaires (**Figure 18**) :

À un grossissement de X10, l'architecture du tube épидидymaire apparaît normale. On peut observer une couche de tissu musculaire entourant le tube épидидymaire, ainsi que des amas de spermatozoïdes dans la lumière tubulaire (**Figure 18**).

À un grossissement de X40, dans la lumière des tubes épидидymaires, on remarque un épithélium pseudo-stratifié, bordé par des stéréocils sur la partie apicale. On y distingue également la présence d'amas de spermatozoïdes (**Figure 19**).

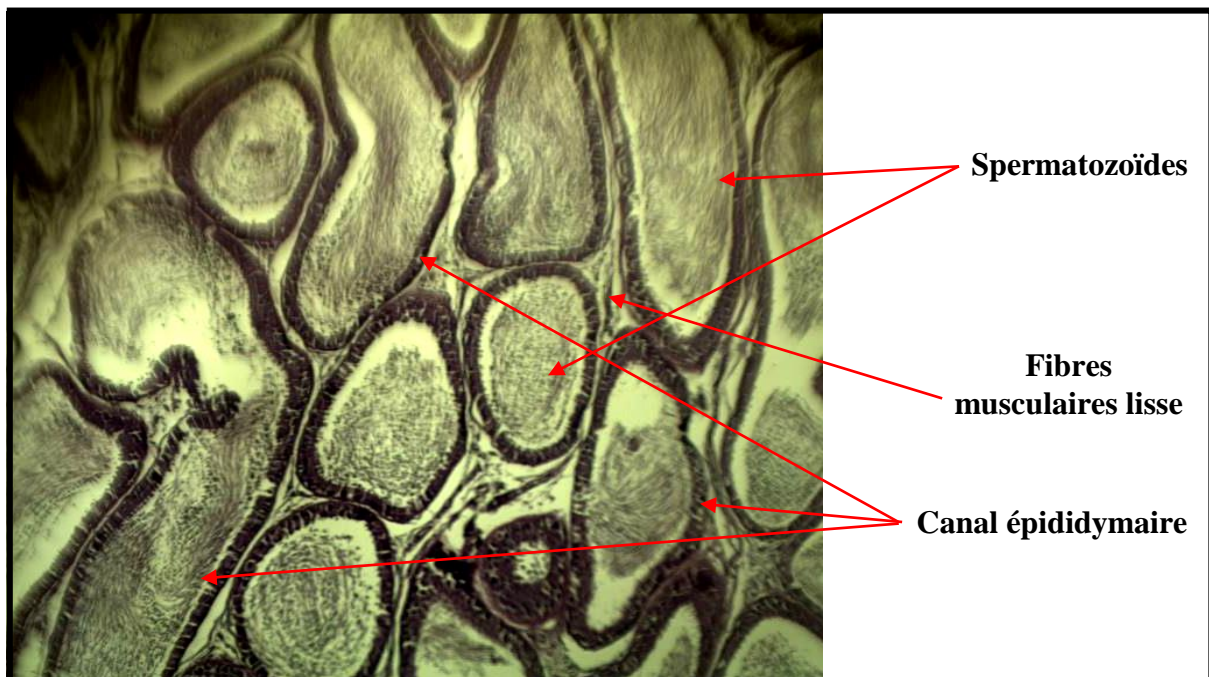


Figure 18 : Observation microscopique de coupe transversal d'un épидидyme du rat témoin (control -) au grossissement X10

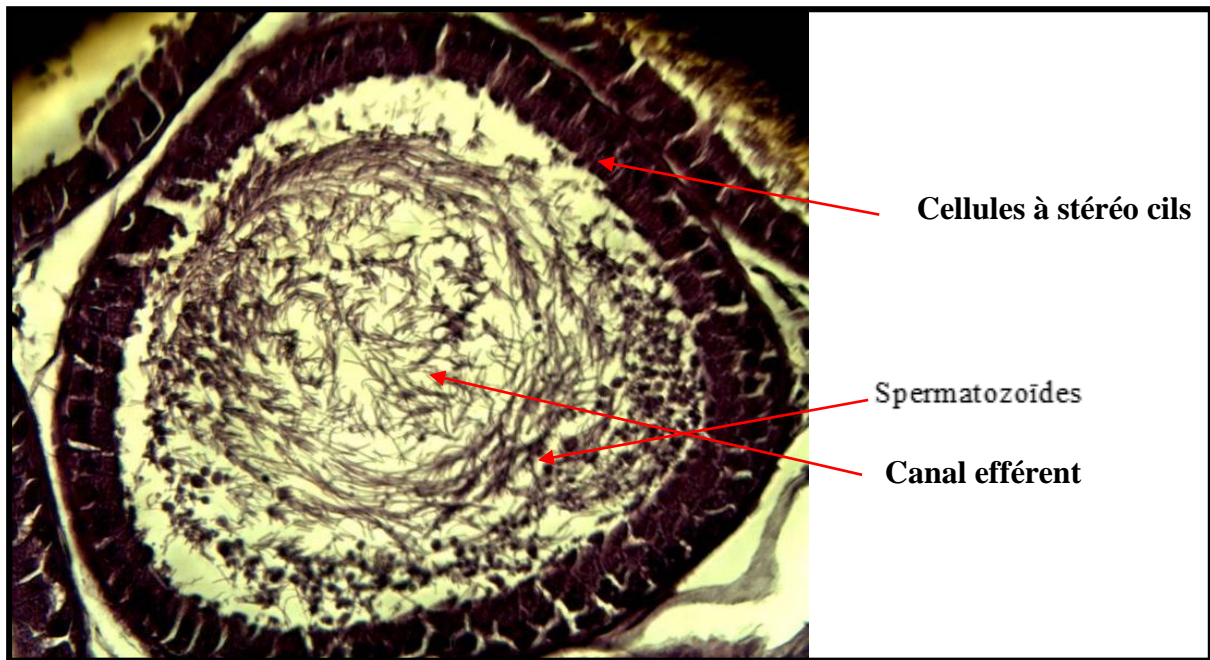


Figure 19. Observation microscopique de coupe transversale d'un épидидyme du rat témoin (control -) au grossissement X10

I.2.2 Histologie de l'épididyme de rats traités

L'examen des coupes histologiques d'épididyme de rats traités avec différentes concentrations d'extrait d'ortie est présenté dans la (**Figure 20**). Il est à noter que macroscopiquement, l'épididyme apparaît ferme, lisse, sans nodules ni bosses, et de taille normale, comparé aux témoins

Il a été observé que la concentration des spermatozoïdes à l'intérieur des tubes épидидymaires est similaire à celle observée chez les rats témoins (**Figure 20**). L'épithélium des tubes épидидymaires est toujours composé de cellules ciliées (stéréocils) bordant la lumière. On observe également la présence de la couche de fibres musculaires lisses entourant l'extérieur des tubes épидидymaires.

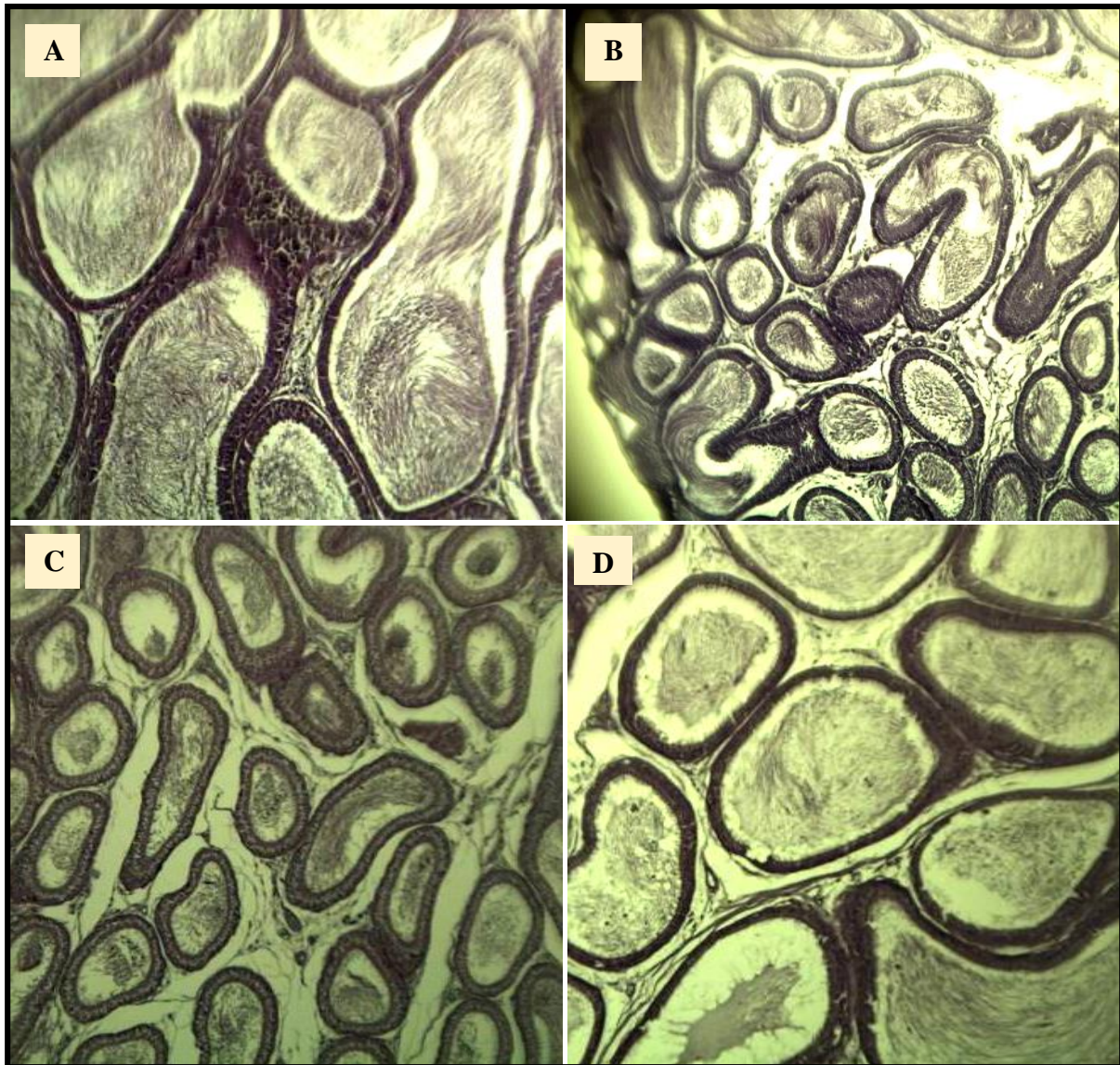


Figure 20 : Observation microscopique comparatif des coupes transversaux d'un épидидyme du rat témoin (control -) avec des rats traités au diffèrent concentrations au grossissement X10 ; A : rat traité à 2% d'extrait d'ortie ; B : rat traité à 1% d'extrait d'ortie ; C : rat traité à 1%/2% d'extrait d'ortie ; D : rat traité à 0.5% d'extrait d'ortie

Pour les rats traités par différentes concentrations d'extrait d'ortie, en plus d'une infection bactérienne et d'une brûlure, une morphologie similaire à celle des rats témoins a été enregistrée, indiquant l'absence d'histopathologies telles que des inflammations aiguës, des gonflements des tissus, une cicatrisation excessive des tissus de l'épididyme ou des altérations de la structure des canaux épидидymaires (**Figure 21**).

La structure du tube épидидymaire est normale, avec un tissu musculaire entourant le tube épидидymaire et la présence d'amas de spermatozoïdes dans la lumière tubulaire. Dans la lumière tubulaire, on peut observer un épithélium pseudo-stratifié bordé par des stéréocils sur la

partie apicale, ainsi que des amas de spermatozoïdes. Toutefois, on a noté la présence de "vides" entre les canaux efférents (**Figure 21/B**).

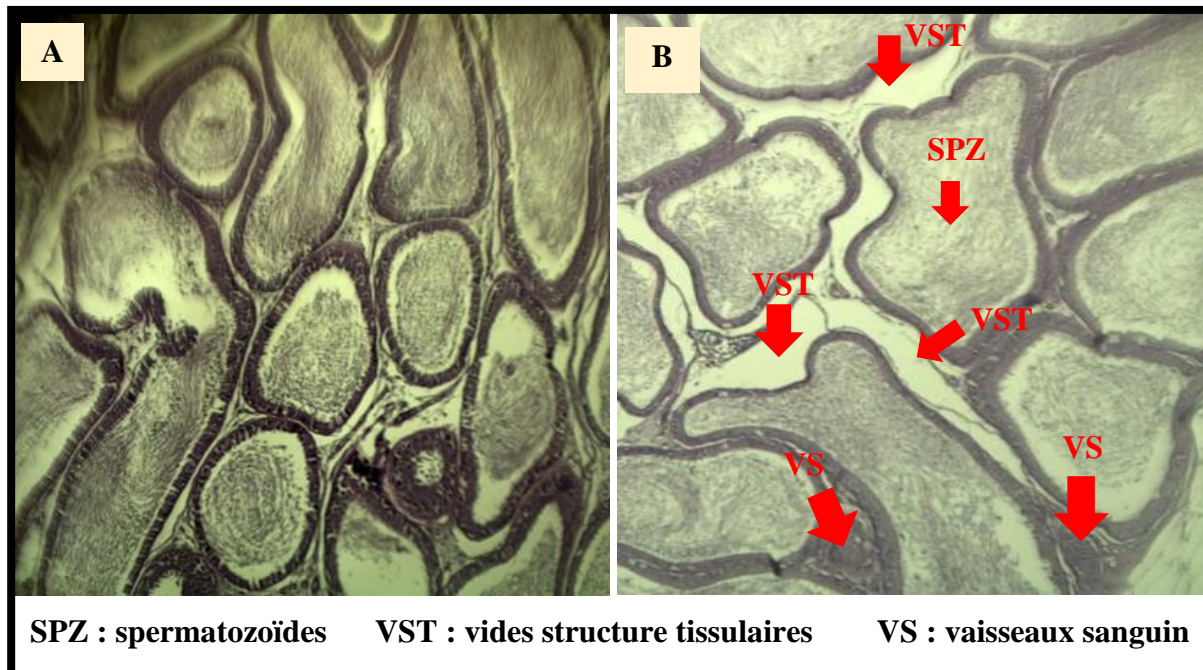


Figure 21. Observation microscopique comparatif des coupes transversaux d'un épидидyme du rat témoin (control -) avec des rats traités à 1%/2% d'extrait d'ortie + infection bactérienne au grossissement X10

II. DISCUSSION

Les tests toxicologiques ont pour objectif de fournir des données sur la sécurité d'un produit à base de plantes avant d'évaluer plus en détail ses avantages dans les essais cliniques. La période d'utilisation clinique prévue chez l'homme est déterminante pour l'administration du produit testé aux animaux (**Organization, 2000**).

Les résultats de notre étude montrent que l'application cutanée d'extrait d'*Urtica dioica* (ortie) chez le rat Wistar n'a pas entraîné d'effets d'histopathologies apparents au niveau des testicules et de l'épididyme, et ce, à tous les niveaux de doses testés. En effet, aucun des groupes de rats n'a présenté de dilatation ou de congestion des vaisseaux sanguins, d'obstruction ou de rétrécissement des canaux efférents, de vacuolisation, d'infiltration de cellules inflammatoires telles que les neutrophiles et les macrophages, ni de rupture de paroi ou d'altérations de l'épithélium des tubes séminifères.

Plusieurs études menées sur des modèles animaux, notamment chez le rat Wistar et la souris, ont mis en évidence des effets favorables de l'extrait d'ortie sur différents aspects de la spermatogenèse. Ces études ont démontré que la consommation d'extrait d'ortie entraînait une augmentation des taux de testostérone chez les rats et les souris mâles (**Sandra, 2022; Nicole, 2022**), ce qui est crucial pour le développement et le fonctionnement des organes reproducteurs mâles.

De plus, une étude menée par Siouda et Abdennour, a démontré les propriétés protectrices des feuilles d'ortie contre une intoxication au mercure (Hg) chez le rat Wistar (**Siouda W, 2015**). Ces chercheurs ont également mis en évidence une augmentation des niveaux de glutathion (GSH) dans le foie, les reins et les testicules, suggérant un effet bénéfique de l'ortie sur la fonction testiculaire.

Bien que, l'extrait d'ortie semble bien toléré au niveau des testicules et de l'épididyme chez le rat Wistar, son effet peut varier selon le contexte pathologique. Une étude réalisée par Ghafari, Balajadeh et Golalipour a révélé des résultats différents chez des rats diabétiques. En effet, ces derniers présentaient une réduction significative du diamètre des tubes séminifères et de la hauteur de l'épithélium séminifère par rapport aux rats non diabétiques. De plus, l'extrait hydroalcoolique de feuilles d'*Urtica dioica* n'a pas eu d'effet thérapeutique sur l'élévation des tubules séminifères chez les rats diabétiques (**Ghafari S, 2011**).

Autours des tubes séminifères et entre les canaux efférents, des vides ou un éloignement des tubes ont été observés. Ces vides sont des artefacts pouvant être expliqué par :

- **Nature des tissus** : Certain tissu, comme les vaisseaux sanguins et lymphatique, ont naturellement des espaces vides remplis de fluides (**Kiernan, 2008**). De plus, les tissus riches en lipides, qui sont solubles dans la plupart des solvants utilisés en histologie, se dissolvent pendant le processus de fixation et de déshydratation (**Carson F, 2020**), laissant ainsi des zones apparaissant comme des vides.
- **Technique de préparation** : Lors de la préparation des coupes histologiques, les tissus sont progressivement déshydratés, puis soumis à des bains d'alcool et de solvants tels que le xylène avant d'être inclus dans la paraffine. Ce processus entraîne la rétraction des tissus (**Bancroft J D, 2008**), créant ainsi des espaces entre les tubes séminifères. La paraffine, utilisée pour l'inclusion et le durcissement des tissus, peut également contribuer à la formation de ces espaces lors du refroidissement et de solidification.

En revanche, les tubes séminifères et les épидидymes des groupes traités avec l'extrait brut à 1%, 2% et 0.5%, ainsi que ceux infectés puis traités, ont montré une amélioration de leur aspect.

L'ortie est riche en divers composés bioactifs suggérant des effets bénéfiques sur la santé reproductive chez les mâles. Parmi ces composants :

- **Stérols** : La présence de bêta-sitostérol végétal avec des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes peut préserver les testicules des dommages oxydatifs et favoriser la spermatogenèse (**Abo-Zaid OA, 2023**). Le Stigmastérol a la capacité de réguler les hormones sexuelles mâles, notamment la testostérone, et d'influencer la mobilité des spermatozoïdes (**Bensassi A, 2017**).
- **Acides gras** : L'acide linoléique, un acide gras essentiel, joue un rôle crucial dans la synthèse des prostaglandines, des lipides responsables de la contraction musculaire et de la fonction reproductive (**Zhuang P, 2018**). L'acide alpha-linoléique, un acide gras oméga-3, pourrait avoir des propriétés anti-inflammatoires et améliorer la qualité des spermatozoïdes (**Mohammad Pourahmadi, 2012**).
- **Vitamines et minéraux** : La vitamine C, un puissant antioxydant, capable de préserver les cellules spermatiques des dommages oxydatifs et d'améliorer leur capacité de mouvement (**Zhou J, 2022**). Le zinc Un minéral indispensable à la synthèse de la testostérone et à la formation des spermatozoïdes (**Hiba Sattar J, 2022**). Le magnésium, un minéral jouant un rôle dans la régulation des hormones sexuelles et dans la mobilité testiculaire (**Maggio M, 2014**).
- **Composés phénoliques** : L'acide chlorogénique, un composé aux propriétés antioxydants, pourrait contribuer à améliorer la qualité des spermatozoïdes (**Wang Y, 2022**). L'acide caféique, un élément avec des propriétés anti-inflammatoires et antioxydants, pourrait préserver les testicules des dommages oxydatifs (**Figueredo K C, 2022**).

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était d'analyser les effets possibles de l'extrait d'ortie (*Urtica dioica*) sur l'appareil génital masculin, en mettant l'accent sur son éventuel effet toxique. Les résultats obtenus dans notre travail indiquent que l'extrait d'ortie, administré à diverses concentrations, n'est pas toxique pour les testicules ni pour la fonction reproductrice chez les rats mâles.

En effet, les analyses histopathologies ont démontré que l'extrait d'ortie n'a pas provoqué de changements importants dans les tissus de l'appareil reproducteur des rats mâles après une exposition à court terme dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë. Les modifications observées dans les paramètres histopathologies étaient minimales et attribuables à des artéfacts techniques lors des préparations des coupes, ne laissant pas présager d'effets toxiques majeurs.

Cependant, il est important de souligner que cette étude s'est limitée à une période d'observation à court terme. Bien que les résultats soient prometteurs en ce qui concerne la sécurité à court terme, il est essentiel de poursuivre les recherches afin d'évaluer les effets à long terme (toxicité chronique) de cet extrait. Les études sur les effets chroniques permettront à la fois de confirmer l'absence d'effets toxiques et de mieux comprendre les mécanismes biologiques et biochimiques responsables des effets observés. De plus, il serait intéressant d'étudier les effets de l'extrait d'ortie dans divers contextes et sur d'autres aspects de la santé reproductive, tels que les effets sur les hormones reproductrices, la qualité du sperme et la fertilité. Des études comparatives avec d'autres extraits de plantes médicinales pourraient également être envisagées pour situer l'extrait d'ortie dans un cadre plus large de phytothérapie.

Bien que cette étude préliminaire sur la toxicité aiguë de l'extrait d'ortie apporte des résultats rassurants quant à la sécurité à court terme de l'appareil génital masculin, elle souligne l'importance de recherches plus approfondies et à long terme. Les futures études permettront de valider ces résultats préliminaires et d'offrir une vision plus complète des effets potentiels de l'extrait d'ortie sur la santé reproductive.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- Abo-Zaid OA, Moawed FS, Ismail ES, Farrag MA. (2023).** *Le β -sitostérol atténue la stéatose hépatique induite par un régime riche en graisses chez le rat en modulant le métabolisme lipidique, l'inflammation et la voie de stress du RE* (Vol. 24). BMC Pharmacology and Toxicology.
- Akbari, Bajracharya, Sheresta. (2015).** *Comparison of nutritional properties of stinging nettle (*Urtica dioica*) flour with wheat and barley flours.* Food Sci Nutr 4
- Alamgir. (2017).** Drugs: Their Natural, Synthetic, and Biosynthetic Sources. Dans *Pharmacognosy* (Vol. 1, pp. 105-123). Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-63862-1_4
- ANSES. (2017).** *Valeurs toxicologiques de référence Guide d'élaboration de l'Anses.* 14 rue Pierre et Marie Curie: 94701 Maisons-Alfort Cedex.
- Bancroft J D, Gamble M. (2008).** *Theory and practice of histological techniques.* Elsevier Health Sciences.
- Bensassi A, Harzallah S, Aounil M. (2017).** *Rôle des composants bioactifs de l'extrait d'ortie (Urtica dioica) dans la santé reproductive masculine.*
- BenYahya. (2013).** *Topiques.* Récupéré sur EM consulte:
[http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283-0852\(13\)55783-1](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283-0852(13)55783-1)
- Boukeloua A. (2009).** Caractérisation botanique et clinique et évaluation pharmacotoxicologique d'une préparation topique à base d'huile de Pistacia lentiscal(Anacardiaceae). 73. constantine, Algérie: Université de Constantine.
- Boulangier, Thomas. (2014).** Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration d'administration. Dans *PHARMACIE GALENIQUE.* IFSI.
- Carson F, Hladik C. (2020).** *Histological Techniques. A Laboratory Manual".* 5th Edition. Wiley-Blackwell.
- Casarett, Doull. (2013).** *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (éd. 8). McGraw-Hill Education.
- Caux, Frédéric (2022).** *DERMATOLOGIE.* (E. MSSON, Éd.) Collège des Enseignants en Dermatologie de France.

- Çelik, Gül Karaduman.Feyza Kelleci. (2023).** Une approche d'interpolation multivariée pour prédire la valeur DL50 des médicaments. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi dergisi.*
- Choudhary N, Bhatnagar M. (2018).** *Reproductive toxicology of medicinal plants.* A review. *Journal of Reproductive Toxicology*, 10(3).
- Clermont Y, Leblond Cp, Messier B (1959).** *Durée du cycle de l'épithélium séminal du rat.* *Arch Anat microscop Morphol Exper.*
- CNESST. (2024, mai 13).** Notion de toxicologie. (DC200-348-2), 2024. (CNESST, Éd.) quebec. Récupéré sur <https://www.cnesst.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/notions-de-toxicologie.pdf#page=47.09>
- CONSEIL, ORME . (2019, JAN 29).** *DL50 : DOSE LÉTALE 50.* (Règlement REACH) Consulté le MAI 24, 2024, sur <https://orme-conseil.com/dl50/>
- Dalmas P. (2016).** *Guide des eaux florales et hydrolats.* Médicis. Récupéré sur <https://books.google.dz/books?id=0n2VDAAAQBAJ>
- Daphne E, Smith M. (2023).** « Présentation des réactions indésirables aux médicaments.» chicago: University of Illinois at Chicago College of Pharmacy,
- DE Jesús.Fernández.Osorio.Martucci.Pozo.García.Jimenez. (2021).** Détermination de la dose létale moyenne (DL50) et de la toxicité aiguë de la formulation Cytoreg®. *South Florida Publishing LLC*, 3, 1121-1126.
- Donaldson K, Schinwald A, Murphy F, Cho W S, Duffin R., Tran L, Poland C (2013).** *The biologically effective dose in inhalation nanotoxicology.* *Accounts of chemical research*, 46(3).
- Eaton, Gilbert. (2008).** *"Principles of Toxicology". In Environmental and Occupational Health: Recognizing and Preventing Disease and Injury* (éd. 6). . J. LaDou (Ed.). Jones & Bartlett Learning.
- Ebrahimzadeh, M Gharkhani, M Ghorbani, M Dargani, (2015).** *effect of extract of aerial parts of Urtica dioica (Urticaceae) on the stability of soybean oil* (Vol. 14). (Trop.J, Éd.) PHARM RES.

- Figueredo K C, Guex C G, Graiczik J, Reginato F Z, Engelmann A, Andrade C M, Timmers, Luís Fernando S M, Bauermann L F. (2022).** Caffeic acid and ferulic acid can improve toxicological damage caused by iron overload mediated by carbonic anhydrase inhibition. (T. & Francis, Éd.) *Drug and Chemical Toxicology*, 47(2), 147-155.
- Ghafari S, Balajadeh BK, Golalipour MJ (2011).** *Effect of Urtica dioica L. (Urticaceae) on testicular tissue in STZ-induced diabetic rats.* Pakistan journal of biological sciences. Récupéré sur <https://doi.org/10.3923/pjbs.2011.798.804>
- Gilles G. (2004).** *Notions de Toxicologie.* QUEBEC: Commission de la Santé et de la Sécurité du QUEBEC.
- Giovannini- Chami, Alauzet, Blanc, Montaudié, Piccini-Bailly, Berlioz-Baudoin, Bégassat, Albertini, Lisa (2014).** Recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant la prise en charge de la toux aiguë du nourrisson : impact sur les familles et les pharmacies. 469-475. Archives De Pédiatrie.
- Gross G. (2009).** *Theory and Practice of Histological Technique.* Americane Journale of Surgical Pathologie 33.
- Claverie-Morin I, Hedde H (2008).** *Pharmacologie générale, toxicologie : mécanismes fondamentaux.* Porphyre 2nd edition.
- Hans-Christian, Schuppe, Frank-Michael, Köhn. (2022).** *Impact of lifestyle and environmental factors on male reproductive health.* Die Urologie, 61(11).
- Harshda, Shivkanya Mhaske, Shivprasad Mhaske, Amrapali Pagare, Nikam.(2023).** A Review on Long Term Chronic Toxicity Study. *International journal of pharmaceutical sciences and medicine.*
- Hayes, wallace, Tao Wang, Darlene Dixon. (2020).** *Dose and dose-response relationships in toxicology.*
- Hiba Sattar J, Hind Hadi M, Rihab Abbas A, Maher Abbood M.. (2022).** *Effet du zinc et du citrate de clomifène sur le paramètre du liquide séminal chez l'homme hypofertile.* Journal international des sciences de la santé (IJHS).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- Holmberg, Högberg, Johanson. (2000).** *La Toxicologie. Définitions et Concepts.* Genève: Organisation Internationale du Travail.
- Hussein K. (2023).** *Éléments potentiellement toxiques dans les effluents industriels pharmaceutiques : une étude sur l'évaluation, le traitement et la gestion des risques pour la santé humaine.* Sustainability.
- JA Ramirez-Gonzalez, Andrea, Sansone. (2022).** *Système reproductif masculin.*
- Jean-Marie Ramirez, Dr Vanessa Szablewski (s.d.).** *Histologie et Pathologie des organes.* (D. d. (DSIN), Éditeur) Consulté le juin 24, 2024, sur "Histologie des organes: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=2&itm=15&g=0&d=1>
- Kiernan J A. (2008).** *Histological and histochemical methods. theory and practice.* Scion Publishing Ltd.
- Klaus Mohr, Lullmann H. (2006).** Rôle du foie dans la dégradation des médicaments. Dans *Atlas de poche de pharmacologie* (Vol. 3, p. 32). paris: édition Flammarion.
- Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Nouvenne A, Meschi T, Ticinesi A, Ceda GP (2014).** *L'interaction entre le magnésium et la testostérone dans la modulation de la fonction physique chez les hommes.* Journal international d'endocrinologie.
- Márcia, Mendonça, Carneiro (2023).** *Male reproductive health. men's clock is also ticking.* Women & Health, 63(6).
- Martin, Brown. (2020).** *Histologie des gonades.* Paris: Éditions scientifiques et médicales Elsevier.
- Marx, Eliane. (2024).** *Cancer et préservation de la fertilité masculine.* Consulté le mai 10, 2024, sur www.roche.fr/articles/preservation-fertilite-homme-cancer
- McNulty C, RodgersG L, Mortensen J E. (2004).** *An Overview of the Topical Antimicrobial Agent Used in the Treatment of Burn Wounds.* Continuing Education Topics and Issues 273.
- Mishra, Singh. (2015).** *Histopathological studies on the testicular toxicity of medicinal plants in experimental animals.* Journal of Toxicology and Environmental Health, 78(9).

- Modes de pénétration des produits toxiques* . (s.d.). Consulté le mai 18, 2024, sur www.medecine-des-arts.com
- Mohammad Pourahmadi, M Bagheri, H Karimi Jashni, H Kargar Jahromi, Safar Zarei. (2012).** L'effet de l'extrait hydroalcoolique d'urtica dioica sur les concentrations d'hormones sexuelles chez les rats mâles adultes. *Journal de l'Université des sciences médicales de Jahrom*, 10(4), 29-34.
- Morovvati, Hassan., Morovvati, Hassan., Najafzadehvarzi, Hossein., Najafzadehvarzi, Hossein., Rashidi, Khodabakhsh (2013).** *Effet de l'extrait d'Urtica Dioica sur les modifications histologiques et histométriques des testicules de hamster après administration de testostérone.* Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.
- Neal, Michael. (2013).** *Pharmacologie médicale.* (M.-P. Mingeot, Éd., & M.-P. M. Livia Giurgea, Trad.) De Boeck Supérieur.
- Nicole Eise, Jamie S,Simpson., Philip E., Thompson., Sabatino, Ventura. (2022).** *Aqueous extracts of Urtica dioica (stinging nettle) leaf contain a P2-purinoreceptor antagonist— Implications for male fertility.* PLOS ONE.
- Organization World Health.. (2000).** *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine.*
- Reichl. (2004).** *Toxicologie générale.« Guide pratique de toxicologie » 2ème.* paris: De Boeck.
- Richmond, Camilla. (2018).** *Examen microscopique des tissus biologiques : étude des changements microscopiques.*
- Sandra, Domjanić, Drozdek., Dyana, Odeh., Domagoj, Đikić., Romana, Gračan., Nada, Oršolić., Verica, Dragović-Uzelac., Lana, Feher-Turkovic., Petar, Dragicevic., Irena, Landeka, Jurčević. (2022).** *The Effects of Nettle Extract Consumption on Liver PPARs, SIRT1,ACOX1 and Blood Lipid Levels in Male and Female C57Bl6 Mice.* Nutrients.
- Sedrati, Boulhout, Touabi (2021).** Risque toxicologique des produits cosmétiques. *Enquête auprès des consommateurs*, 92. CONSTANTINE: Université des Frères Mentouri.
- Seyhan N. (2020).** *Evaluation of the Healing of Hypericum and Curcumin on Burn Wounds in Rats.* Evidence-Based complementary and Alternative Medicine 2020..

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- Siouda W, Abdennour C. (2015).** *Can Urtica dioica supplementation attenuate mercury intoxication in Wistar rats?* *Veterinary world*, 8(12). Récupéré sur <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.1458-1465>
- Subba, Kajal, Pradhan. (2022).** *A comprehensive review on common plants with remarkable medicinal properties: Urtica dioica.* *Journal of Medicinal Plants Studies*, 10(6).
- Subramani, Parsuraman, Mueen Ahmed KK. (2014, jan-dec).** *Urtica dioica L., (Urticaceae): A Stinging Nettle. Systematic Reviews in Pharmacy.*
- T Alsamara, G Farouk, M Halima (2022).** *La santé publique et la régulation juridique des services médicaux en Algérie : entre les secteurs public et privé.* *Journal sud-africain de bioéthique et de droit.*
- Timbrell, John et Barile, Frank A (2023).** *Introduction à la toxicologie (Vol. 7).* CRC Press. *Toxicologie.* (s.d.). (iloencyclopaedia) Consulté le mai 12, 2024, sur www.iloencyclopaedia.org/fr/part-iv-66769/toxicology-57951
- Tron, Piquet, Baert, Mouton (2002).** *Toxon Manuel de Toxicologie.* Angers: ADEME.
- Tsatsakisa, L. Vassilopouloub, L. Kovatsic, C. Tsitsimpikoud, M. Karamanoue, G. Leona, J. Liesivuorig, A.W. Hayesh, D.A. Spandidos. (2018, oct 06).** The dose response principle from philosophy to modern toxicology: The impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicology Reports*, pp. 1107-1113.
- Viau C, Tardif R. (2003).** *Toxicologie.* paris: Environnement et santé publique .
- Vidal, Claudia I. (2019).** Évaluation dermatopathologique de la communication « pathologiste à dermatologue » pour les services de dermatopathologie. *JOURNAL DE PATHOLOGIE CUTANEE.*
- Wagner H, Willer F, Kreher B (1989).** *Biologically active compounds from the aqueous extract of Urtica dioica.* (germani, Trad.) *Planta Med.*
- Wang Y, Zhang L, Sohail T, Kang Y, Sun X, Li Y. (2022).** Chlorogenic Acid Improves Quality of Chilled Ram Sperm by Mitigating Oxidative Stress. *Animals*, 12(2), 163.
- Warshaw, Leon. (2011, jan 16).** *Aperçu et effets sur la santé.* Consulté le mai 19, 2024, sur www.iloencyclopaedia.org

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Yves Clermont, Michael Lalli, Zsuzsanna Bencsath-Makkai (2017). *ATLAS D'HISTOLOGIE EN MICROSCOPIE OPTIQUE* .

Zhou J, Qin H, Xiao-Hong L, Yong-Hui, W Yonghui. (2022). Effets de la vitamine C sur la fonction antioxydante des testicules chez les souris chargées de cadmium. *Journal chinois de physiologie appliquée*, 38(3), 233.

Zhuang P, Shou Q, Wang W, He L, Wang J, Chen J, Zhang Y, Jiao J. (2018). Essential fatty acids linoleic acid and α -linolenic acid sex-dependently regulate glucose homeostasis in obesity. *Molecular nutrition & food research*, 62(17), 1613-4125.

Résumé

Cette étude a évalué la sécurité de l'extrait d'ortie (*Urtica dioica*) pour la santé reproductive masculine. Des rats ont été traités avec différentes doses d'extrait d'ortie appliqué topiquement et les effets sur les testicules et l'épididyme ont été examinés par histopathologie. Les résultats n'ont montré aucun signe d'effet toxique sur les organes reproducteurs mâles, même à des doses élevées. Des études antérieures ont également démontré des effets protecteurs de l'ortie contre l'intoxication au mercure et une augmentation des niveaux de glutathion dans les organes vitaux, suggérant des bénéfices potentiels pour la santé. Cette étude confirme que l'extrait d'ortie, appliqué topiquement, ne présente pas de risque pour la santé reproductive masculine.

Mots clés : *Urtica dioica*, lotion topique, toxicité, histopathologie, épидидyme, testicule.

Abstract

This study assessed the safety of nettle (*Urtica dioica*) extract for male reproductive health. Rats were treated with different doses of topically applied nettle extract, and the effects on testes and epididymis were examined by histopathology. Results showed no signs of toxic effects on male reproductive organs, even at high doses. Previous studies have also demonstrated the protective effects of nettle against mercury poisoning and an increase in glutathione levels in vital organs, suggesting potential health benefits. This study confirms that nettle extract, applied topically, poses no risk to male reproductive health.

Keywords : *Urtica dioica*, topical lotion, toxicity, histopathology, epididymis, testes

ملخص

هذه الدراسة قُيِّمت سلامة مستخلص القراص (*Urtica dioica*) على الصحة التناسلية الذكرية. تم معالجة الجرذان بجرعات مختلفة من مستخلص القراص الموضع وتم فحص التأثيرات على الخصيتين والبربخ بواسطة الفحص النسيجي المرضي. لم تظهر النتائج أي علامات على وجود تأثير سام على الأعضاء التناسلية الذكرية، حتى عند الجرعات العالية. أظهرت الدراسات السابقة أيضًا تأثيرات واقية للقراص ضد التسمم بالزئبق وزيادة في مستويات الجلوتاثيون في الأعضاء الحيوية، مما يشير إلى فوائد صحية محتملة. تؤكد هذه الدراسة أن مستخلص القراص الموضع لا يشكل خطرًا على الصحة التناسلية الذكرية.

الكلمات المفتاحية: ، كريم موضعي، سمية، فحص نسيجي مرضي، بربخ، خصية *Urtica dioica*