

Sommaire

Introduction	1
A - La prostate normale	3
I - Embryologie	3
II - Anatomie	4
III - Histologie	14
IV - Physiologie	15
B - L'Hypertrophie Bénigne de la Prostate	18
I - Introduction	18
II - Epidémiologie	18
III - Anatomopathologie	19
IV - Physiopathologie	21
V - Conséquences de l'HBP	24
VI - Diagnostic de l'HBP	29
C - Allopathie et hyperplasie bénigne de la prostate	35
I - Introduction	35
II - Principes thérapeutiques déjà établis	36
* Abstention et surveillance	36
* Traitements pharmacologiques déjà validés	37
La phytothérapie	38
Les $\alpha 1$ -bloquants	39
Les inhibiteurs de la 5α -réductase (5ARI)	42
Bithérapie $\alpha 1$ a-bloquant plus inhibiteur de la 5α -réductase	46
Les antispasmodiques anticholinergiques	47
Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5)	48
Les thérapies en cours d'évaluation	48
* Traitements chirurgicaux validés ou en développement	49
Traitements endoscopiques	50
La chirurgie ouverte classique par voie haute	51
Autres techniques chirurgicales alternatives en cours d'évaluation ou de développement	52
D - Phytothérapie et hyperplasie bénigne de la prostate	54
I - Introduction	54

II - Le Palmier de Floride	56
Description	56
Utilisation traditionnelle	57
Composition chimique	58
Mécanismes d'action	58
Essais cliniques chez l'homme	59
Conclusion	60
III - Le Prunier d'Afrique	61
Description	61
Utilisation traditionnelle	62
Composition chimique	63
Mécanismes d'action	63
Essais cliniques chez l'homme	64
Conclusion	66
IV - L'Ortie Dioïque	67
Description	67
Utilisation traditionnelle	69
Composition chimique	70
Mécanismes d'action	71
Essais Cliniques chez l'homme	79
Conclusion	84
V - La Courge	86
Description	86
Utilisation traditionnelle	88
Composition chimique	89
Mécanismes d'action	91
Essais cliniques chez l'homme	93
Conclusion	98
VI - Les Epilobes	100
Description	100
Utilisation traditionnelle	102
Composition chimique	103

Mécanismes d'action	104
Conclusion	114
VII - L'Hypoxis Rooperi	115
Description	115
Utilisation traditionnelle	116
Composition chimique	117
Mécanismes d'action	118
Conclusion	129
VIII - Associations phytothérapeutiques	130
<i>Serenoa repens</i> et <i>Urtica dioïca</i>	130
<i>Pygeum Africanum</i> et <i>Urtica Dioïca</i>	135
<i>Serenoa repens</i> et <i>Cucurbita pepo</i> .	136
<i>Serenoa repens</i> , <i>Pygeum africanum</i> , <i>Cucurbita pepo</i> , <i>Epilobium parviflorum</i> et lycopènes	137
Autres	138
IX - Comparaison phytothérapie et allopathie	140
<i>Serenoa repens</i>	140
<i>Cucurbita pepo</i>	144
Conclusion	145
X - Autres ressources phytothérapeutiques	146
<i>Secale cereale</i>	146
<i>Lycopersicum esculentum</i>	147
<i>Glycine max (L.) Merr</i>	148
<i>Roystonea regia</i>	148
Autres	149
Conclusion	150
Liste des figures	153
Bibliographie	154
Serment de Galien	164

Introduction

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie commençant vers 50 ans, qui devient fréquente chez l'homme vieillissant pour s'imposer constamment avec le grand âge.

Son incidence actuelle ne fera qu'augmenter en raison de la croissance démographique associée à un accroissement de l'espérance de vie qui favoriseront une plus forte représentation des classes d'âges élevés dans quelques décades.

Les soins associés à l'HBP représenteront de ce fait un coût économique encore plus important dans un futur proche.

L'HBP se caractérise principalement par une mortalité faible associée à une forte morbidité altérant la qualité de la vie courante et au travail.

La prise en charge est effectuée en France soit par le médecin généraliste soit par l'urologue qui exerce aussi dans notre pays la compétence d'andrologue.

L'arsenal thérapeutique à la disposition des praticiens repose initialement sur les médicaments allopathiques issus de la chimie et à un moindre degré sur deux spécialités issues de la phytothérapie.

La progression de l'HBP ou la survenue de complications est traitée en France par l'urologue qui propose le plus souvent une solution chirurgicale du fait de ses compétences propres. Néanmoins, ces interventions peuvent être risquées et sont le plus souvent mutilatrices, notamment sur les fonctions sexuelles ou urinaires.

Le coût macroéconomique de cette prise en charge est aussi très élevé.

Dans d'autres pays (Allemagne, Italie, Europe de l'Est, Afrique, Asie par ex.), l'andrologue n'est pas systématiquement urologue et ce sont des endocrinologues, des internistes ou d'autres spécialistes qui exercent cette compétence. Les habitudes thérapeutiques sont donc différentes notamment dans les propositions thérapeutiques initiales et secondaires qui utilisent plus

fréquemment le conseil alimentaire, l'arsenal de phytothérapie et moins systématiquement ou rapidement la chirurgie urologique. De nombreuses preuves scientifiques attribuent à ces types de prise en charge une efficacité comparable à la notre.

Après un rappel sur la prostate normale et sur la maladie HBP, ce travail rappellera quelles sont les thérapeutiques actuellement validées et employées en France.

Ensuite, il focalisera sur le sujet de la phytothérapie et notamment sur les plantes qui ont fait l'objet des travaux scientifiques récents les plus démonstratifs ainsi que sur celles qui sont en cours d'évaluation ou qui suscitent un intérêt raisonné.

Une partie sera consacrée aux travaux ayant comparé la phytothérapie avec l'allopathie issue de l'industrie chimique et une autre sur les associations de médicaments phytothérapiques.

Enfin pour conclure, nous tenterons de mieux préciser la place que la phytothérapie devrait avoir dans l'arsenal thérapeutique français au cours de l'HBP, en trouvant nos arguments dans la revue des travaux scientifiques actuels la concernant.

A - La prostate normale

(1,2,3,4)

La prostate est une glande masculine, impaire appartenant à l'appareil urogénital masculin. Elle est située dans le pelvis et a des rapports intimes avec la vessie, le rectum, les structures musculosquelettiques locales et les autres organes génitaux masculins (pénis, vésicules séminales, canaux déférents et les autres glandes accessoires).

I – Embryologie ⁽⁵⁾

Les glandes sexuelles masculines ont une double origine embryologique. Elles dérivent soit de l'épithélium mésodermique (mésoblaste) des canaux de Wolff, soit de l'épithélium entoblastique du sinus urogénital (entoblaste).

Au cours de la 12^{ème} semaine, l'urètre prostatique, les canaux déférents, les vésicules séminales, les canaux éjaculateurs, l'utricule prostatique (vestige des canaux de Müller) et le veru montanum vont se différencier à partir du mésoblaste.

Au même moment, la prostate va se développer à partir de l'entoblaste pour sa partie glandulaire conjointement à sa partie non glandulaire (stroma et musculature lisse) d'origine mésoblastique, soumise, elle, à l'action hormonale de la DHT (dihydrotestostérone). Elle devient sécrétante à la 15^{ème} semaine, date à laquelle elle englobe anatomiquement les autres composantes mésoblastiques déjà formées (urètre prostatique, canaux éjaculateurs et utricule).

La prostate ainsi formée va se positionner au dessus des glandes bulbo-urétrales de Cowper issues de l'entoblaste et se délimiter avec l'urètre membraneux.

L'ensemble des sécrétions des vésicules séminales, de la prostate glandulaire et des glandes bulbo-urétrales entrent dans la composition du liquide séminal.

La prostate du nouveau-né a la taille d'un petit pois et ne pèse que quelques grammes, elle grandira avec l'âge, surtout au moment de la puberté.

Figure 1 :

Différentiation des voies génitales internes vers 4 mois

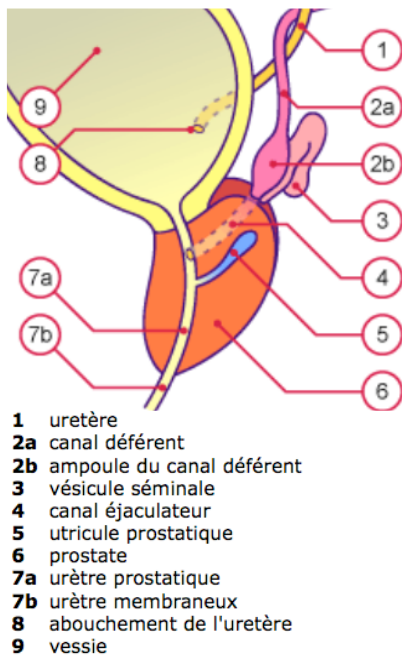
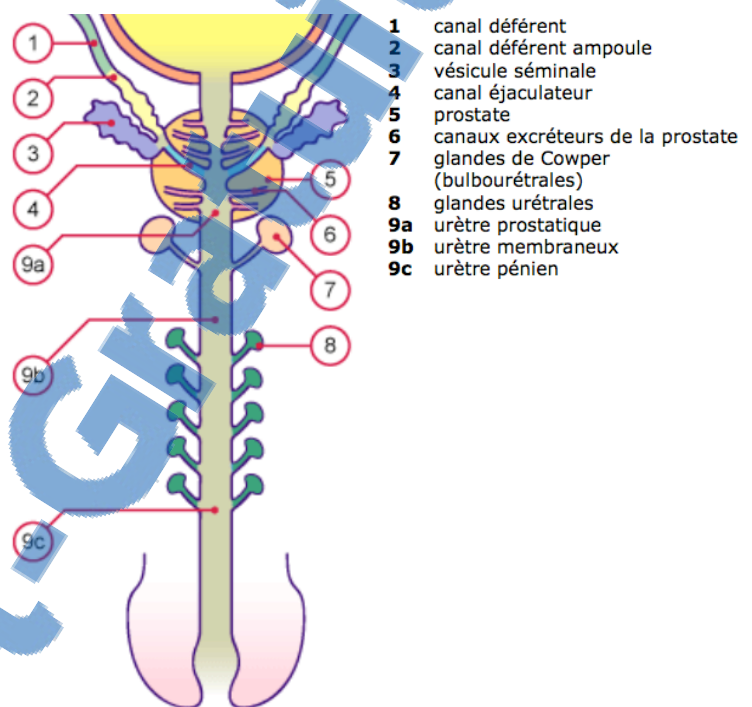


Figure 2 :

Anatomie embryologique de la prostate



II - Anatomie (1,2,3,4,6)

La prostate se situe dans le petit bassin de l'homme, en position extra et sous-péritonéale (c'est-à-dire en dehors et en dessous des zones digestives et du péritoine qui les englobe), immédiatement sous la vessie, derrière la symphyse pubienne et devant le rectum.

Elle est le lieu de convergence des voies urinaires et séminales chez l'homme.

Elle est posée sur le muscle releveur de l'anus, qui va de la symphyse pubienne jusqu'au bas rectum et qui la soutient comme dans un berceau.

Figure 3 :

Position de la prostate dans le pelvis



Elle a une morphologie conique et légèrement aplatie évoquant celle d'une châtaigne, une couleur allant du gris au rouge selon son activité et mesure 30 mm de haut, 40 mm de long et 25 mm de large pour un poids de 25 grammes environ chez l'adulte jeune. C'est la glande exocrine la plus volumineuse du tractus urogénital.

Son relief extérieur est marqué ;

- à l'avant par une face lisse et verticale.

- au dessus par une face correspondant à la base et qui est traversée par un bourrelet délimitant une partie ventrale et une partie dorsale, dite génitale, qui répond aux canaux déférents et aux vésicules séminales. C'est ici que plongent les canaux éjaculateurs.
- à l'arrière par une face convexe divisée par un sillon dorsal médian qui la divise en deux lobes, formant un cœur.
- en dessous une face appelée apex ou bec qui repose sur le releveur de l'anus.

La prostate n'est pas en contact direct avec les structures et organes de voisinage. Elle est délimitée par une capsule musculoconjonctive qui la recouvre complètement et qui envoie des prolongements internes qui réalisent de véritables cloisonnements.

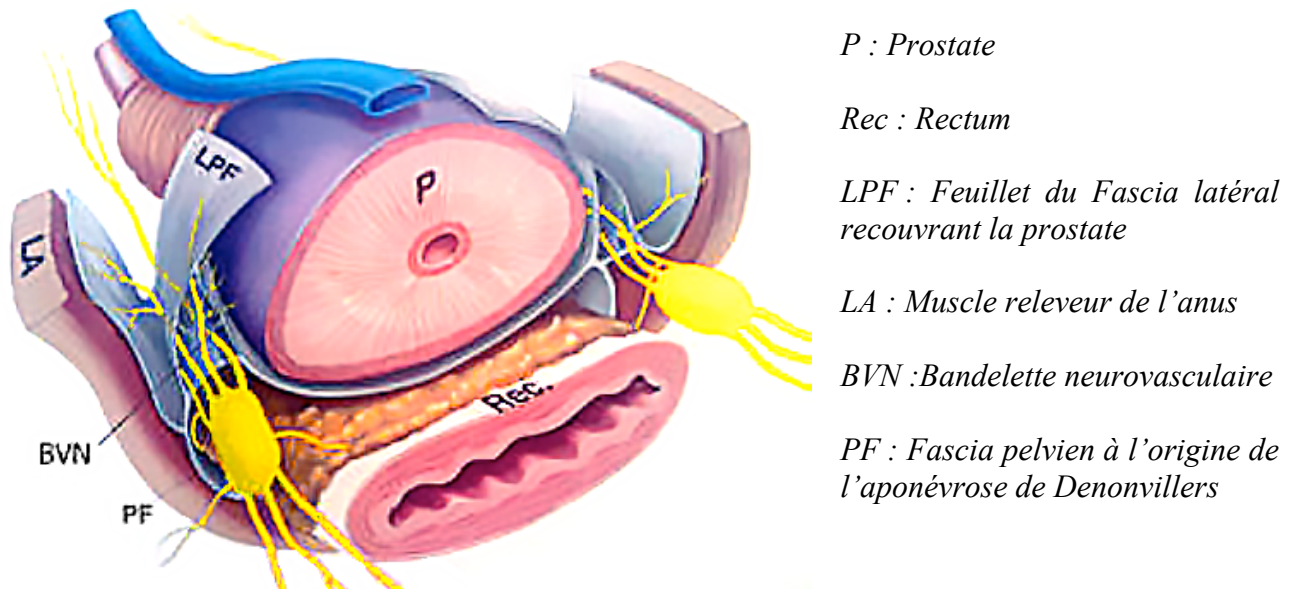
A l'extérieur de cette capsule, des replis fibroconjonctifs appelés fascias, la séparent des structures de voisinage en ménageant des cloisonnements protecteurs pour chaque élément.

Le fascia hypogastrique (en opposition au péritoine), nom global de la structure de départ, se projette donc entre la capsule et le muscle releveur de l'anus de chaque côté de la prostate pour donner le fascia latéral qui protège les éléments (ou bandelettes) neuro-vasculaires (pédicules vasculaires artériels, plexus veineux et de Santorini, fibres sensitives, ortho et parasympathiques destinées aux organes pelviens dont le nerf érecteur) qui cheminent de chaque côté de la glande.

Ce fascia hypogastrique devient l'aponévrose de Denonvilliers lorsqu'il sépare l'arrière de la vessie et de la prostate du rectum situé derrière.

Figure 4 :

Représentation des fascias para-prostatiques



➤ Vascularisation de la prostate :

Le réseau artériel prostatique provient des 2 artères iliaques internes qui donnent de chaque côté des branches artérielles vésico-prostatiques et vésiculo-déférentielles.

L'artère vésico-prostatique se divise en :

- une artère vésicale inférieure qui irrigue la vessie et la partie haute de la prostate.
- une artère prostatique destinée exclusivement au corps de la glande.

L'artère vésiculo-déférentielle irrigue exclusivement les vésicules séminales et les canaux déférents.

Une vascularisation accessoire peut provenir des artères pudendales et rectales moyennes.

Le retour veineux se fait par les veines prostatiques, vésicales et pudendales qui rejoignent les espaces latéro-prostatiques avant de retourner à la veine iliaque interne.

➤ Drainage lymphatique prostatique :

Le drainage lymphatique de la prostate se fait du centre la glande vers la périphérie et se termine principalement dans les angles postérolatéraux.(7)

Les territoires de drainage antérieurs se font dans le système de lymphocèle ilio-pelvien commun à l'homme et la femme et qui suit les axes vasculaires iliaques externe, interne et commun.(7)

Les territoires de la face postérieure de la prostate se drainent vers les lymphonoeuds obturateurs, pré-sacraux et du promontoire.(7)

Figure 5 :

*Drainage antérieur
(commun homme/femme)*

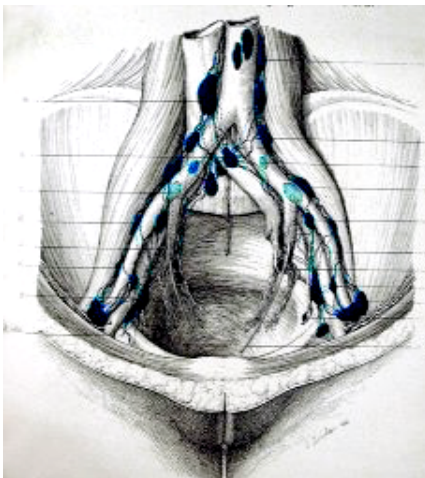
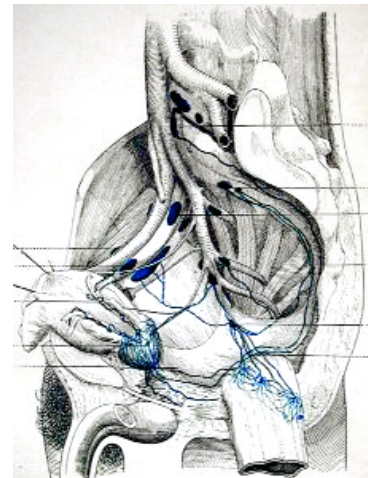


Figure 6 :

Drainage postérieur



➤ Innervation de la prostate :

L'innervation de la prostate est de nature végétative autonome. Elle est véhiculée anatomiquement dans les bandelettes latéro-prostatiques.

L'innervation sympathique a pour origine les rameaux communicants blancs latéraux médullaires situés entre L1 et L4. Ces rameaux étant relayés par un deuxième ganglion dans le plexus

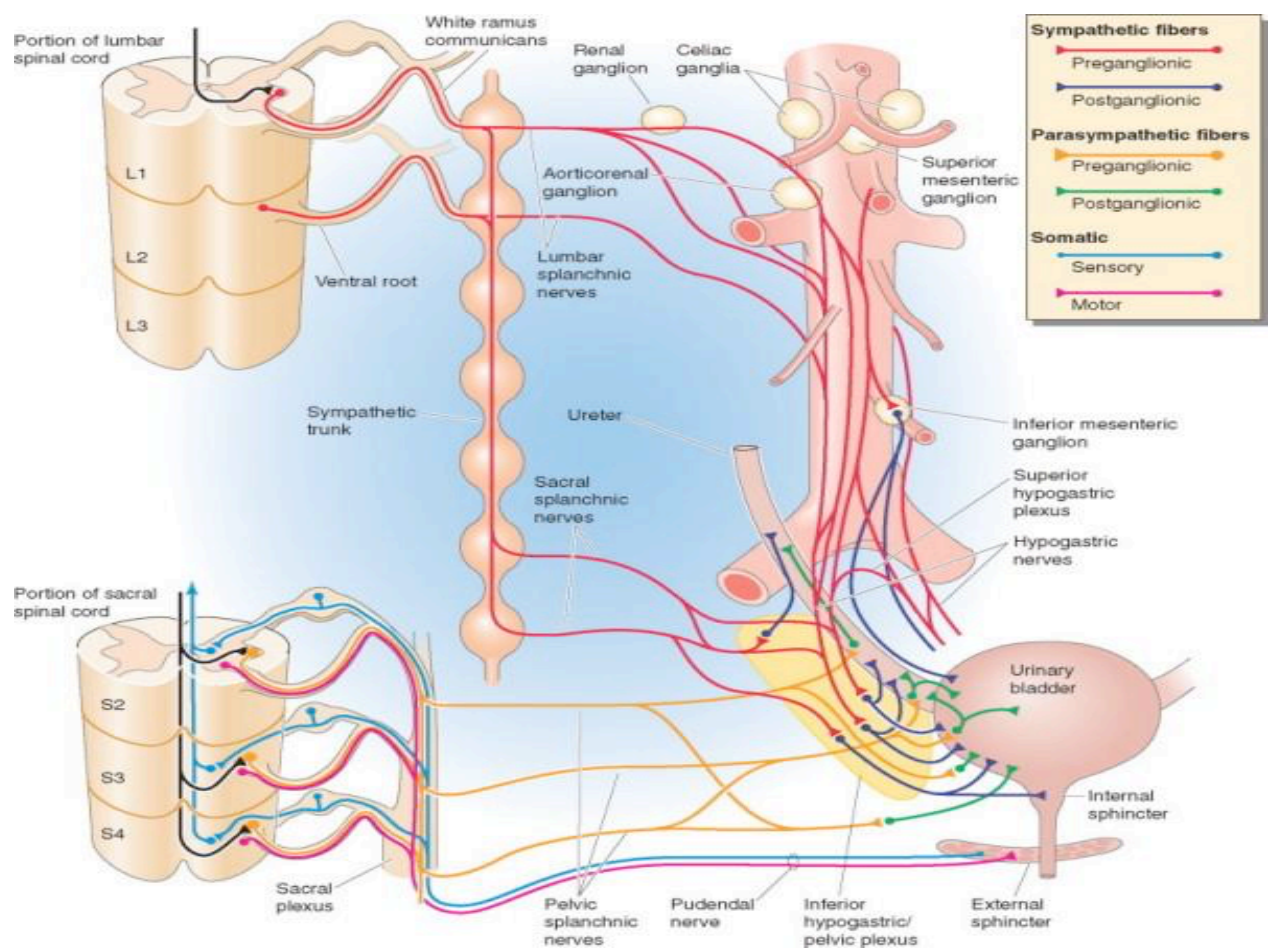
hypogastrique. En ce qui concerne la prostate, cette innervation innerve le sphincter interne et participe aux mécanismes d'éjaculation.

L'innervation parasympathique a pour origine des fibres issues des centres sacrés situés entre S2 et S4. Ces centres transmettent des fibres destinées à la vessie mais constituent aussi des nerfs sensitivo-moteurs à destinée prostatique (motrice sur le sphincter externe strié et sécrétoire) ou pénienne par le biais des nerfs pudendaux.

Cette innervation est responsable de l'érection, de la sécrétion prostatique et du contrôle sphinctérien externe.

Figure 7 :

Innervation de la vessie et de la prostate



➤ Anatomie interne de la prostate :

L'anatomie interne de la prostate est caractérisée par la conjonction d'éléments anatomiques urinaires et génitaux. La prostate faisant entre autre office de carrefour et de contrôle des flux entre ces deux systèmes, en plus d'un rôle sécrétoire.

La prostate succède à la vessie. L'évacuation de l'urine vésicale se fait par l'urètre prostatique qui commence dès le col vésical. C'est aussi ici que le sperme se forme suite au mélange des sécrétions testiculaires, séminales et prostatiques.

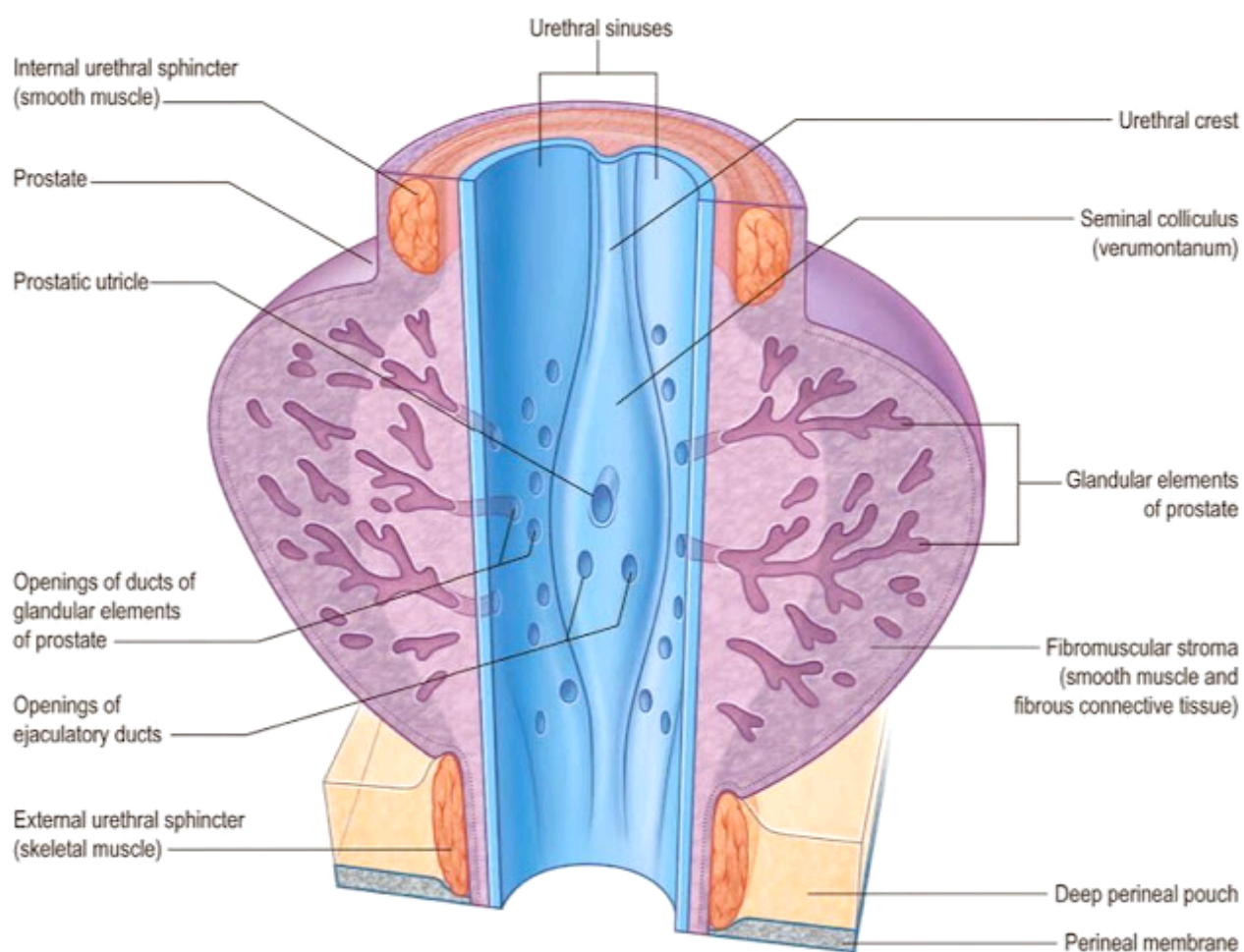
La première partie de l'urètre (urètre proximal) mesure 15 mm, est verticale et sertie dans son pourtour de puissantes fibres musculaires lisses constituant le sphincter interne de contrôle involontaire autonome.

L'urètre fait ensuite un angle vers l'arrière de 145° et présente une dilatation qui forme le sinus prostatique. Dans ce sinus se drainent tous les canaux évacuateurs des glandes prostatiques.

Ce sinus présente aussi une saillie postérieure appelée le veru montanum (colliculus séminal), qui contient 3 orifices d'abouchement. Au milieu, l'utricule, qui est un récessus embryologique du canal de Müller, et de chaque côté les canaux éjaculateurs venant de l'appareil génital. En effet, les canaux déférents venant des testicules s'abouchent aux vésicules séminales par les ampoules déférentielles et se vident ensuite dans l'urètre. Sur les côtés du veru montanum, s'abouchent tous les canaux évacuateurs de la glande.

L'urètre finit son trajet endo-prostatique sur 15 mm environ (urètre distal) et est serti dans sa distalité de fibres musculaires lisses et striées (sphincter externe avec contrôle volontaire) et traverse une insertion en fer à cheval du releveur de l'anus (faisceau pubo-coccygien) qui renforce ainsi le mécanisme de contrôle volontaire de la miction.

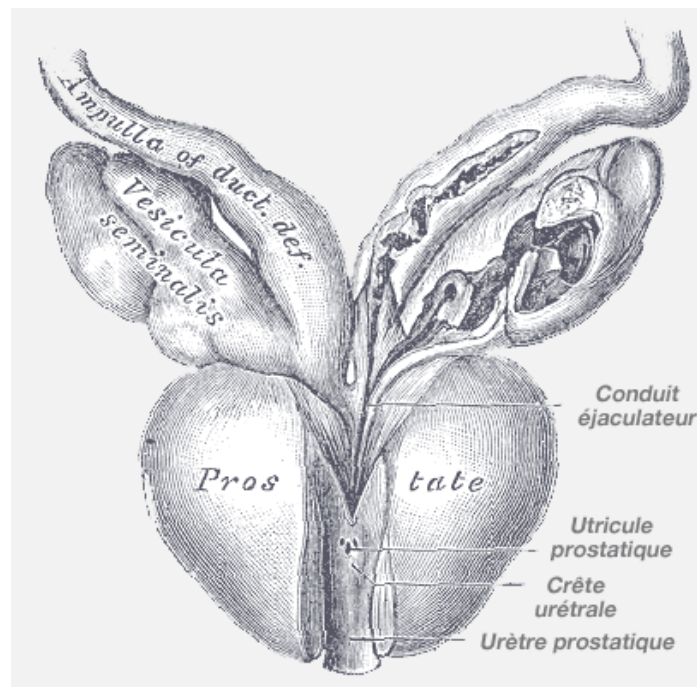
Figure 8 :
Anatomie du sinus prostatique



En annexe de cette anatomie interne exclusivement prostatique, les rapports avec les vésicules séminales, situées en arrière de la prostate, sont très étroits.

Figure 9 :

Rapports anatomiques des vésicules séminales avec la prostate



➤ Anatomie zonale de la prostate :

En marge de l'anatomie descriptive qui décrit la morphologie prostatique externe et interne, ses rapports avec les annexes urinaires et séminales ou avec les pédicules, fascias et organes de voisinage, la prostate peut être aussi décrite par zones dont la classification est calquée sur l'origine embryologique des tissus.

Cette distinction a pour intérêt de délimiter des zones pour lesquelles la survenue de pathologies est statistiquement différente.

Ainsi Mc Neal sépare dès 1968 la prostate en 4 zones dont les limites sont définies par les plans anatomiques représentés par l'urètre, les canaux éjaculateurs et le veru montanum.

1 - La Zone de Transition (ZT) représentant 5% de la masse glandulaire prostatique entoure la partie initiale de l'urètre prostatique et forme 2 lobes de part et d'autre de celui-ci et se termine dans

l'angle urétral au niveau du veru montanum. Dans cette zone sont contenues aussi les fibres musculaires lisses du sphincter interne de contrôle involontaire. Cette zone est principalement le siège d'hypertrophie bénigne (HBP) dont le retentissement fonctionnel est notable du fait de la proximité de l'urètre.

2 - La Zone Centrale (ZC) représente 25% de la masse glandulaire prostatique. Elle est située derrière la ZT, englobe les canaux éjaculateurs qui s'abouchent dans l'urètre au veru montanum. Cette ZC forme la majeure partie de la base prostatique en regard de la vessie. Cette zone dérive du mésoblaste et représente la zone de prédilection de l'HBP.

3 - La Zone Périphérique (ZP) représente 70% de la masse glandulaire prostatique, entoure la ZC, l'urètre après le veru montanum, jouxte représente la majeure partie du bec prostatique situé au contact du releveur de l'anus. Près de 70% des cancers de la prostate se développent dans cette zone d'origine entoblastique.

4 - Le Stroma FibroMusculaire Antérieur (SFMA) relie le col vésical au sphincter strié situé en distal. Cette zone est aglandulaire et constituée en majeure partie de fibres musculaires et conjonctives. C'est dans cette SFMA que se développent les rhabdomyosarcomes de l'enfant.

Figure 10 :

Coupe transversale prostatique

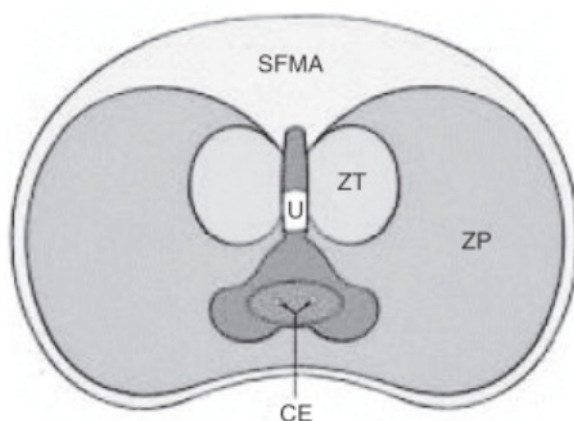
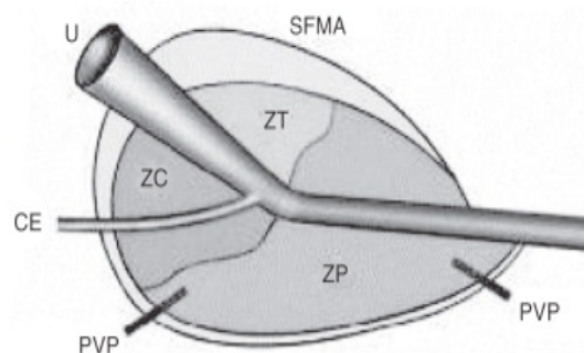


Figure 11 :

Coupe sagittale prostatique



*CE : Canal Ejaculateur
PVP : Plexus Veineux Prostatique*

III - Histologie ^(1,2,3,4)

Le corps de la prostate, entouré d'une capsule conjonctive, est constitué d'un tissu de soutien (stroma) fait de tissu conjonctif entremêlé de faisceaux de fibres musculaires lisses dans lesquels sont répartis les vaisseaux et les nerfs, et disséminés 30 à 50 formations glandulaires se vidant dans l'urètre prostatique par une trentaine de canaux prostatiques recouverts d'épithélium pavimenteux.

Ce stroma qui représente 33% du volume de la prostate est sensible à l'action des oestrogènes et indirectement aux androgènes après transformation par une aromatase.

Les glandes, de type tubulo-alvéolaire, représentant 66% du volume prostatique, sont constituées d'un épithélium glandulaire (cellules sécrétrices) avec des cellules de hauteur variable, prismatiques ou cubiques et parfois adossées à des cellules basales de remplacement.

La sécrétion exocrine peut être de type mérocrine (exocytose apicale respectant la membrane cellulaire) ou apocrine (sécrétion avec perte du pôle apical cellulaire). Cette sécrétion est hormono-dépendante du fait de la présence de récepteurs sensibles aux androgènes.

Les sécrétions prostatiques ont tendance à former, notamment avec l'âge, des concrétions glyco-protéiques stratifiées et calcifiées devenant radio-opaques, appelées corps de Robin ou sympexions lorsqu'ils sont dans les acinis glandulaires, ou corps amylicés lorsqu'ils sont dans les canaux prostatiques.

Figure 12 :

Stroma et acini glandulaire prostatique

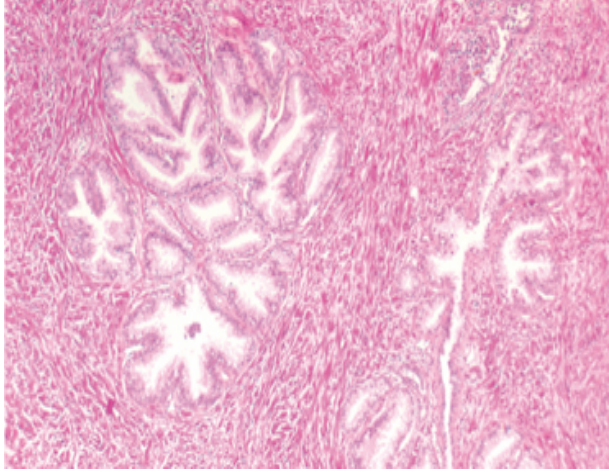
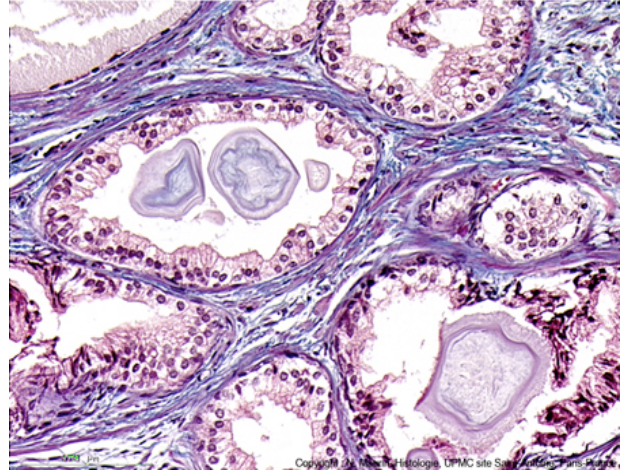


Figure 13 :

Sympexions dans la lumière acineuse



IV - Physiologie ^(1,2,4)

Sa position particulière, au carrefour des voies urinaires et génitales masculines, lui confère trois grandes fonction physiologiques : 1 – Un rôle d'aiguillage séparant les actions d'éjaculation et de miction ; 2 – Une fonction glandulaire en participant à l'élaboration du liquide séminal ; 3 – Un rôle de contrôle de la continence urinaire.

➤ Le rôle d'aiguillage :

Lors de l'éjaculation, conjointement à la propulsion assurée par les contractions des fibres musculaires lisses urétrales, prostatiques et séminales, la prostate assure aussi un trajet antérograde du sperme vers l'urètre pénien par plusieurs mécanismes synchrones anti-retour;

- Contraction du sphincter interne lisse situé sous la vessie
- Turgescence du veru montanum qui bloque le reflux spermatique vers le haut
- Relâchement du sphincter externe

A l'inverse lors de la miction, les deux sphincters interne et externe sont relâchés et la valve anti-retour vers les voies séminales est principalement assurée par le veru montanum.

➤ La fonction glandulaire :

La prostate participe à la hauteur de 30% à l'élaboration du liquide séminal, c'est-à-dire le liquide qui sert de vecteur aux spermatozoïdes, l'ensemble des deux constituant le sperme. Le rythme de production est de 1 à 2 ml/24h. En l'absence d'éjaculation, l'excès de liquide est évacué par la miction.

Ce liquide est faiblement visqueux, de couleur opaline, de pH acide et d'odeur caractéristique due à la spermine. Il contient des substances facilitantes pour la fertilité, tels des éléments nutritifs pour les spermatozoïdes (zinc), des éléments facilitant la progression des spermatozoïdes dans la glaire cervicale (prostaglandines, enzymes protéolytiques) et le PSA (Prostatic Specific Antigen) marqueur de l'inflammation ou de la carcinogénèse prostatique.

Le reste du liquide séminal (70%) est produit par les vésicules séminales, c'est lui qui contient le fructose.

Par ailleurs, l'effet volume procuré par l'addition de ce liquide séminal aux spermatozoïdes (éjaculat moyen = 6 ml), facilite aussi la fertilité en facilitant la dispersion.

Au cours des rapports sexuels, lors de la phase d'émission du sperme, celui-ci va s'accumuler dans l'urètre prostatique qui va se dilater afin de le contenir.

Lors de la phase d'éjaculation, les myofibres lisses prostatiques vont se contracter en association avec celles de l'urètre, des muscles périnéaux et des glandes séminales afin de permettre à la prostate de s'exprimer.

De plus le relâchement des muscles du sphincter de l'urètre favorisera aussi le phénomène.

➤ Rôle dans la continence urinaire :

Placée entre le col vésical et l'urètre pénien qui n'a qu'un rôle passif, la prostate contribue grâce à ses deux sphincters interne et externe aux mécanismes de continence involontaire et volontaire et participe au déclenchement de la miction avec la vessie.

Ces mécanismes étant renforcés par des structures anatomiques voisines ligamentaires, musculaires (releveur de l'anus).

On comprend donc bien qu'une pathologie affectant la prostate (que celle-ci soit aigüe ou chronique) ou tout simplement liée au vieillissement puissent dérégler une ou plusieurs de ces trois fonctions.

Par ailleurs, la modification anatomique de la prostate dans certaines pathologies (infections, hyperplasie, tumeurs,...) peut amener en sus de la perte de ses fonctions habituelles des troubles de voisinage du fait de la proximité des bandelettes neuro-vasculaires (troubles de l'érection, perturbations vasculaires,) ou du rectum (constipation).

B - L'Hypertrophie Bénigne de la Prostate

I - Introduction

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), appelée aussi adénomyofibrome ou communément adénome, est une affection fréquente, quasiment inéluctable, liée au vieillissement chez l'homme. De caractère bénin, elle altère progressivement l'aisance et le confort de la miction ainsi que les fonctions sexuelles et peut être à l'origine de complications urologiques ou néphrologiques sévères.

II- Epidémiologie ⁽⁸⁾

En France, l'HBP est la tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme.

Sa prévalence (nombre de cas rapportés à une population donnée) varie selon que l'on se base sur des études histopathologiques notamment autopsiques (HBP histologique), sur des études anatomiques prenant en compte l'aspect, le volume ou le poids (HBP macroscopique) ou sur des études cliniques s'intéressant aux répercussions sur le bas appareil urinaire (HBP clinique).

La prévalence de l'HPB histologique croît avec l'âge, passant de 23% chez les 41-50 ans à 82% chez les 71-80 ans. De même, l'HBP macroscopique passe de 14% chez les 40-49 ans à 50% chez les 60-69 ans.

Au plan clinique, la prévalence est élevée mais certainement sous-estimée car elle n'est pas systématiquement déclarée par les patients (acceptation des symptômes progressifs et lents par fatalité, réticence ou pudeur à aborder ce sujet en consultation). Globalement, 14 à 21% des plus de 50 ans ont des troubles mictionnels attribués à une HBP avec une prévalence nettement accrue dans les tranches d'âge supérieur.

Ainsi dans l'étude de *Costa et coll.* réalisée sur 33077 hommes de 55 à 70 ans, 57,5% ont des troubles mictionnels notables (IPPS 8 ou plus). Cette prévalence explose après 80 ans avec une atteinte quasiment systématique de la population masculine.

En 2015, les plus de 65 ans représentent presque 20% des 66,6 millions de Français. Les projections démographiques faites par l'INSEE pour 2040 prévoient un vieillissement de la population française dont 25% des 70 millions d'habitants auront plus de 65 ans.

Les hommes représentant de 43 à 48% de la tranche d'âge des 65-80 ans, le nombre « théorique » de patients atteints d'HBP (IPPS>8) en 2015 est de 3,4 millions environ et sera de 4,6 millions en 2040.

III - Anatomopathologie ^(9,10,11)

L'HBP se caractérise par une augmentation progressive du volume et du poids de la glande qui sont normalement de 20 ml / 20 grammes à 30 ans et peuvent atteindre jusqu'à 300 ml / 300 grammes dans des situations extrêmes. Cette hypertrophie n'affecte pas toute la glande mais est principalement située dans la zone de transition de Mac Neal (Anatomie Zonale), formant deux lobes latéraux affectant l'urètre sous vésical, ou plus rarement dans la zone centrale occasionnant alors une protubérance sous le plancher vésical.

Cette hypertrophie refoule les autres zones prostatiques qui l'entourent, dont elle est parfaitement séparée au plan anatomique du fait de son origine embryologique différente. L'image d'un œuf enserré dans son coquetier décrit parfaitement la situation.

Au plan sémantique, l'étude microscopique révèle qu'il ne s'agit pas à proprement parler d'une hypertrophie mais plutôt d'une hyperplasie. Ce ne sont pas les éléments cellulaires qui sont augmentés de volume mais le nombre de cellules qui est accru. On réservera alors le terme hypertrophie à la description clinique et macroscopique.

Le nombre de cellules de l'épithélium glandulaire, mais aussi celles du tissu conjonctif et du tissu musculaire lisse, est en augmentation définissant ainsi une lésion d'adéno-myo-fibrome sans qu'aucun caractère malin ne soit retenu.

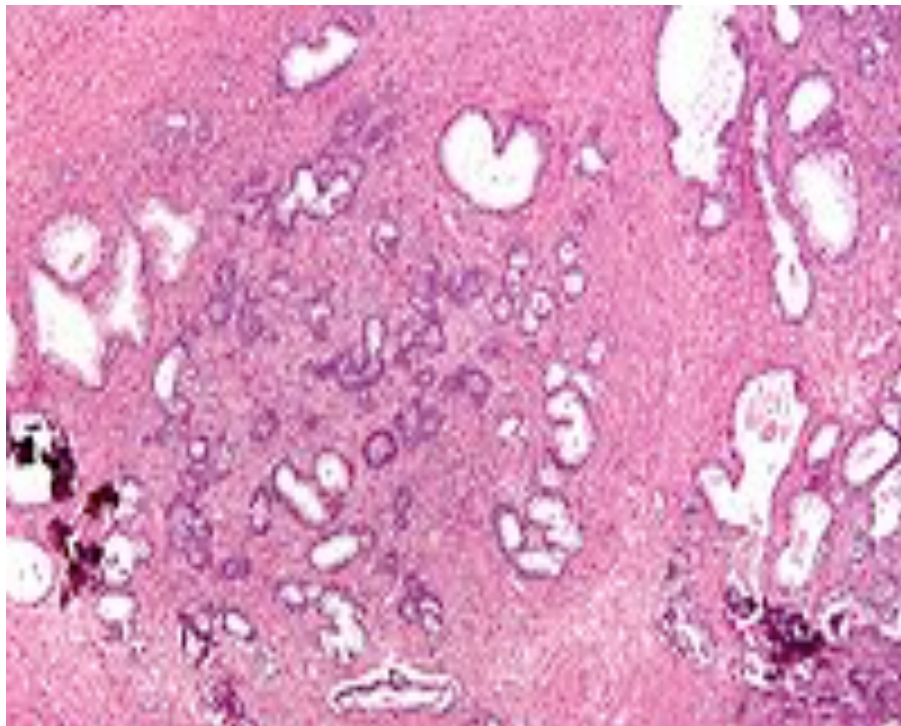
La croissance de ces éléments cellulaires forme dans un premier temps des micronodules disséminés dans le tissu normal avec, au fil du temps, une multiplication et une confluence de ceux-ci, aboutissant à l'HBP clinique.

La proportion de tissu glandulaire n'est que de 30% environ, les autres éléments étant fibromusculaires.

Cette hyperplasie adénomyofibromateuse est aussi infiltrée par des lymphocytes traduisant un état inflammatoire quasiment permanent.

Figure 14 :

Micronodule d'HBP



IV - Physiopathologie

Malgré une prévalence élevée et un impact important sur les dépenses de santé, la compréhension sur les origines de cette pathologie reste limitée et incertaine.

Le facteur de risque principal de cette pathologie est l'âge mais celui-ci n'explique pas à lui seul l'origine de l'HBP.

D'autres facteurs favorisants sont suspectés comme des désordres hormonaux liés à l'âge, l'influence du syndrome métabolique et l'inflammation prostatique.(12)

Le point commun est un déséquilibre entre la croissance et l'apoptose des cellules prostatiques ce qui aboutit à une surpopulation cellulaire responsable d'hyperplasie.

➤ La théorie hormonale androgénique :

Basée sur le constat que l'HBP n'existe pas chez les patients castrés avant la puberté ou ceux ayant un déficit en 5-alpha-réductase, cette théorie établit qu'une stimulation androgénique est nécessaire pour que l'hyperplasie se fasse.

Au cours du vieillissement, la testostéronémie circulante a tendance à baisser mais l'expression des récepteurs endocellulaires à la DHT des cellules prostatiques reste soit constante, soit est augmentée. De même, l'équipement enzymatique endocellulaire (5- α -réductase de type 1 et 2) capable de transformer la testostérone en DHT demeure lui aussi intact.

De ce fait, la cellule prostatique est capable de conserver des taux endocellulaires élevés de DHT malgré des testostéronémies diminuées.

La stimulation du récepteur endocellulaire par la DHT induit la transcription et la traduction de fragments d'ADN spécifiques codant des facteurs de croissance tels l'EGF (Epidermal Growth Factor) et l'IGF (Insulinlike Growth Factor) qui entraînent ou maintiennent la croissance et la prolifération cellulaire.

Par ailleurs, certaines études attribuent aux oestrogènes un rôle favorisant, même s'il n'est pas formellement établi ou reconnu.

Le taux d'œstrogène augmente physiologiquement lors du vieillissement de l'homme. Ce taux peut être aussi augmenté sous l'influence de l'aromatase qui transforme la testostérone en œstrogène.

La cellule prostatique adénomateuse possédant des récepteurs aux oestrogènes, leur activation provoquerait une augmentation de la synthèse du collagène stromique.

➤ La théorie métabolique :

De récentes études statistiques et fondamentales (13,14) ont mis en évidence une corrélation entre la survenue d'un syndrome métabolique (SM) et la survenue d'une HBP avec troubles urinaires et érectiles.

L'OMS définit le SM comme la conjonction d'une insulino-résistance, de triglycérides élevés ou de HDLc bas, d'une HTA, d'une protéinurie et d'une morphologie avec une obésité abdominale (dite viscérale ; Rapport Taille/Hanche > 0,9).

Les facteurs de risque d'un SM sont l'existence de facteurs génétiques indéniables, d'un phénotype fœtal particulier, d'apports alimentaires excessifs et d'un défaut d'activité.

L'insulino-résistance lors du SM provoque une augmentation de l'insulinémie, de l'IGF-1 et une augmentation du calcium ionisé cytosolique responsables d'une activation du système nerveux sympathique avec contraction des fibres musculaires prostatiques et une stimulation de la croissance de celles-ci.

Le SM provoque aussi des modifications hormonales avec une augmentation du taux d'oestradiol impliqué dans la croissance du stroma.

L'obésité viscérale et l'athéromatose provoquent une ischémie pelvienne chronique responsable d'une chute de la synthèse du NO (par baisse de la NO synthétase) responsable d'une dysfonction érectile, d'un tonus accru des cellules musculaires lisses vésicales et urétrales et d'une stimulation forte de la croissance de celles-ci.

Enfin, le SM provoque un état inflammatoire chronique relarguant des médiateurs tels des Interleukines (IL- 1, 2, 6, 8, 13, 17, 18, 23), du Transforming Growth Factor-alpha (TGF- α), de l'Interféron-gamma (IFN- γ), et du Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2). La plupart de ces médiateurs induisent une prolifération cellulaire.

L'activité physique, qui contrôle plusieurs facteurs du SM, améliore les symptômes urinaires dans cette pathologie. (15)

➤ La théorie inflammatoire :

La présence d'un infiltrat lymphocytaire (déjà présent à la 12^{ième} semaine de gestation) croissant tout au long de la vie semble être associé à la survenue de l'HBP. Les complications de l'HBP (score IPPS élevé, rétentions d'urines) surviennent statistiquement plus fréquemment chez les patients ayant des infiltrats plus importants.(12)

Les Lymphocytes T, B et les macrophages présents sécrètent alors des médiateurs (IL-2, IFN- γ , TGF) responsables de la croissance cellulaire stromale et glandulaire.

De même, les cellules prostatiques sous condition de stimulation bactérienne ou virale, sont capables de sécréter de l'IL-1 ou de l'IL-5, responsables d'une croissance cellulaire locale et de l'amplification de la réponse cellulaire inflammatoire. (16,17)

Les cellules stromales sécrètent aussi une cytokine appelée CCL2 qui stimule la croissance épithéliale glandulaire.

Les facteurs expliquant l'inflammation prostatique sont doubles.

D'une part, il existe possiblement une origine infectieuse chronique (E. coli, virus divers dont HCV, HPV-16, et HHV-8) dont la transmission est certainement sexuelle. Ces infections entretenant le chimiotactisme des cellules immunitaires.

D'autre part, il existe peut-être une origine auto-immune à cette inflammation (18,19). En cas de lésions épithéliales canalaire, les enzymes protéolytiques du liquide séminal favorisent la constitution de brèches permettant le contact du stroma avec les spermatozoïdes et d'autres

substances immunogènes dont le PSA. Ce contact entraînant une stimulation auto-immune responsable de la réaction immunitaire.

Cette réaction immunitaire aboutit à la libération des cytokines déjà décrites précédemment, responsables de la croissance cellulaire stromale et glandulaire.

Le cercle vicieux étant entretenu par l'obstruction progressive qui favorise la pénétration d'agents infectieux ou immunogènes qui aggravent les phénomènes inflammatoires chroniques.

V - Conséquences de l'HBP (9,10)

C'est le maintien de l'intégrité du calibre urétral qui conditionne la survenue des signes cliniques de l'HBP.

Les symptômes sont liés à 2 mécanismes différents : 1 – Un mécanisme statique lié à l'effet volume de l'hyperplasie exerçant une compression mécanique et 2 – Un mécanisme dynamique ou fonctionnel lié à l'activation du système nerveux sympathique (récepteurs α -1) qui stimule la contraction des fibres musculaires lisses urétrales, trigonales, vésicales et prostatiques.

Par ailleurs, l'impact sur le calibre urétral n'est pas proportionnel seulement à la taille de prostate, mais aussi à la localisation de l'hyperplasie. Ainsi, si l'HBP est développée dans la zone de transition ou dans le lobe médian, l'expression clinique statique sera précoce et marquée.

L'évolution naturelle de l'HBP clinique associe donc des symptômes obstructifs mécaniques (gêne à l'écoulement) et des symptômes irritatifs liés à l'hyperactivité musculaires vésicale et prostatique.

Classiquement, les conséquences de l'HBP évoluent chronologiquement au fur et à mesure du développement de l'hyperplasie.

➤ La dysurie associée à une vessie de lutte :

La vessie contient l'urine sécrétée en continu par les reins, elle doit pouvoir l'éliminer de manière régulière, et pour ce faire, le diamètre de l'urètre doit être maintenu.

Une obstruction urétrale sous vésicale (OSV) contraint donc la vessie à s'adapter à la résistance à l'écoulement.

Dans un premier temps, la vessie se contractera plus fortement, ce qui provoquera une hypertrophie progressive du muscle détroisor qui peut s'épaissir de quelques mm à quelques cm. Cette hypertrophie n'est pas homogène et crée des zones de déhiscence (aspect de vessie de lutte à cellules et colonnes) dans lesquelles la muqueuse peut s'invaginer et créer des diverticules. Ces diverticules pouvant se compliquer d'exclusion avec un risque infectieux notable.

A ce stade, le débit urinaire reste normal et il n'y a pas de résidu post-mictionnel du fait de l'adaptation ainsi réalisée. Seul le volume vésical tend à diminuer du fait de l'encombrement lié à l'hypertrophie du détroisor.

Les signes cliniques à ce stade sont déjà assez nombreux et constituent la dysurie, c'est-à-dire une perturbation de la miction normale. Ces symptômes sont classés dans une nouvelle nomenclature depuis 2012 faite par le Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme (CMTH) de l'Association Française d'Urologie (AFU) et correspondent anciennement aux symptômes obstructifs.

Symptômes de la phase mictionnelle = dysurie pendant la miction :

- Difficultés à démarrer la miction avec retard du jet
- Besoin de pousser pour déclencher le jet ou d'appuyer manuellement sur le pelvis
- Miction lente, saccadée, intermittente avec jet dédoublé, non laminaire
- Débit faible surtout le matin car vessie distendue par les urines de la nuit et congestion pelvienne

Symptômes de la phase post-mictionnelle = dysurie après la miction :

- Fin de miction pas nette avec gouttes retardataires alors que le patient a décidé d'arrêter
- Sensation de vidange incomplète avec pesanteur pelvienne et nouvelle envie très précoce

➤ La rétention vésicale incomplète :

Lorsque le détrusor hypertrophié ne compense plus la résistance urétrale, la vidange vésicale n'est plus complète. Un volume résiduel après miction (résidu post-mictionnel) s'installe et avoisine rapidement les 100 ml. Cet état peut être amplifié par la présence de diverticules vésicaux.

Cliniquement le patient n'a pas conscience du résidu mais présente des nouveaux symptômes dits de la phase de remplissage, anciennement utilisés sous le nom de symptômes irritatifs.

Symptômes de la phase de remplissage :

- Nécessité d'une miction fréquente (pollakiurie) avec difficulté puis impossibilité de se contenir plus de 2h00 (normale : 3 à 4h00)
- Nécessité de plusieurs mictions la nuit (nycturie) avec au moins 3 mictions (normale : 1 fois chez le sujet âgé)
- Apparition d'une urgenterie avec impossibilité de se retenir en cas d'envie avec apparition progressive d'une incontinence

Ces symptômes ont un retentissement important sur la forme physique et psychique chez plus de la moitié des patients.

Lors d'une étude récente 31% des patients en activité professionnelle déclarent ressentir une gêne au travail, 7% réduisent leur sortie et 32% leur voyage, 22% éprouvent des difficultés dans leur vie sociale et 28% dans leur vie sexuelle. Tous affirment le plus souffrir des symptômes de la phase de remplissage (20). Cela conduit les patients à développer des stratégies d'adaptation pour leurs sorties ou voyages.

De même, la vie conjugale est fréquemment perturbée tant au niveau sexuel qu'au niveau du partage du sommeil.

➤ La distension vésicale chronique :

En l'absence de traitement, le résidu progresse inexorablement dépassant 300 ml (capacité normale entre 2 mictions) et peut atteindre 1 à 2 litres. Le détrusor ne pouvant indéfiniment s'hypertrophier, la vessie se dilate et sa structure se modifie du fait d'une infiltration collagénique la rendant peu puis non contractile. C'est le stade d'hypoactivité vésicale ou encore de vessie claquée ou acontractile, qui est une étape irréversible du processus d'adaptation à l'obstruction urétrale.

Symptômes d'hypoactivité vésicale :

- Apparition de mictions par rengorgement (fuite du trop plein vésical) par une hyperpression externe (sport, rire, éternuement, changement de position) ce qui s'apparente à une forme d'incontinence
- Présence d'une grosse vessie pleine (globe) chronique, indolore refoulant les autres viscères abdomino-pelviens

➤ La distension du haut appareil et insuffisance rénale :

Lorsque le volume vésical est élevé, le mécanisme anti-reflux natif situé au niveau de l'implantation des uretères est compromis.

Si la situation est permanente, le reflux urinaire se fait donc aussi au niveau des reins aboutissant à des lésions rénales progressives par obstruction tubulaire.

➤ En conclusion :

L'histoire naturelle des conséquences de l'HBP est donc un cheminement progressif, insidieux au début et plus ou moins compensé ou toléré par le patient.

Toutes les HBP non traitées ne conduisent pas forcément à une Insuffisance Rénale Chronique (20% des cas) mais le parcours peut être émaillé par des accidents ou complications aiguës ou chroniques.

Complications Aigües

- La rétention aigüe d'urine (RAU) est la constitution d'une distention vésicale soudaine avec impossibilité de déclencher une miction. La RAU signe une obstruction urétrale complète. C'est un phénomène très douloureux, dont la fréquence croît avec l'âge et le développement de l'HBP (incidence de 0,4 à 0,6% selon l'HAS). La RAU peut être favorisée par une poussée inflammatoire prostatique, des excès alimentaires (alcool, épices favorisant une congestion pelvienne), une anesthésie loco-régionale ou générale, l'exposition à des médicaments α ou β -stimulants ou encore à une tentative de retenir ses urines.
- Survenue d'infections répétées toutes liées à la stase urinaire, principalement des prostatites, cystites et orchi-épididymites.
- Hématuries rares et non spécifiques de l'HBP, liées principalement à la fragilisation du réseau veineux vésico-prostatique.
- L'exceptionnelle survenue d'une insuffisance rénale aigüe qui menace la survie du fait de l'acidose hyperkaliémique qui en découle.

Complications Chroniques :

- La rétention vésicale chronique, porte d'entrée dans les lésions irréversibles et facteur de risque des infections et d'altération rénale chronique.
- Les lithiases vésicales secondaires à la stase urinaire et à l'infection.
- L'insuffisance rénale chronique par reflux avec hyperpression dans les uretères. Elle peut commencer précocément selon la morphologie de la jonction urétéro-vésicale.
- L'HBP peut favoriser ou accélérer le développement d'une hernie inguinale du fait des hyperpressions abdominales nécessaires pour uriner contre un obstacle.

- La dysfonction érectile (DE) est associée statistiquement à l'HBP. La DE n'est pas une conséquence directe de l'HBP, mais une co-affection de mécanisme partiellement similaire impliquant les voies pathologiques attribuées au syndrome métabolique. (21)
- La mortalité directement imputable à l'HBP est très faible et diminue du fait de l'amélioration de sa prise en charge. Selon l'OMS, l'HBP a été considérée comme la cause principale de 1465 décès/an en France entre 1950 et 1954, alors que ce chiffre a été divisé par 3 entre 1985 et 1989 (460). (22)

VI - Diagnostic de l'HBP_(9,10)

L'HBP reste souvent non révélée auprès des médecins du fait d'une forte réticence des patients à envisager une consultation ou entreprendre des examens complémentaires pour ce problème précis.

Les raisons sont nombreuses et souvent intriquées (23) :

- symptômes progressifs auxquels on s'habitue malgré tout
- tabou et pudeur car cela aborde la sphère « sexuelle »
- association d'idée éronnée avec le cancer et la mort
- non acceptation de la dégénérescence et du vieillissement
- réticence pour des examens considérés comme intrusifs
- peur de perte de virilité ou de puissance sexuelle

Les patients qui consultent vont voir en première intention leur médecin traitant qui prescrivent les traitements initiaux dans 90% des cas. (24)

Les motifs de consultation sont en tout premier lieu les signes fonctionnels dysuriques per et post-mictionnels, parfois aggravés par des signes de remplissage. Ces plaintes sont associées à une DE dans 60% des cas chez les patients de plus de 50 ans. (25)

Sinon, les motifs de consultation peuvent être uniquement une DE apparemment isolée, une infection de la sphère vésico-prostatique, une hématurie.

Plus rarement, une RAU ou la découverte fortuite ou non, d'une dégradation de la fonction rénale.

Enfin, l'HBP peut être découverte lors du bilan d'une autre pathologie : hernie inguinale, toucher rectal pour une autre indication, réalisation d'une échographie ou d'un scanner pour une autre indication.

Selon les nouvelles recommandations de 2012 du CMTH de l'AFU, le médecin urologue se doit de réaliser un bilan initial selon plusieurs étapes (26). Actuellement la question se pose pour une adaptation de ces recommandations aux médecins généralistes, car ils jouent un rôle crucial dans le diagnostic et la prise en charge de l'HBP.

➤ L'anamnèse médicale :

Le recueil méthodique des données de l'interrogatoire permet le plus souvent à lui seul un diagnostic précis.

Le médecin recherche en tout premier lieu les antécédents médico-chirurgicaux génito-urinaires du patient, ainsi que des prescriptions médicamenteuses pouvant avoir un impact sur celle-ci (anticholinergiques, diurétiques, sympathomimétiques).

Il vérifie aussi, éventuellement en faisant pratiquer un calendrier mictionnel (recueil écrit des ingestats et des mictions et leurs horaires), l'absence d'une polyuro-polydipsie (potomanie, diabète, HTA) dont les symptômes peuvent être confondants avec ceux de l'HBP.

Puis, il recueille précisément la nature des symptômes dysuriques ou d'irritation vésicale et dépiste une éventuelle DE associée ou des signes évocateurs de complications (hématurie, épisodes de RAU, lithiases ou diverticules...).

Le médecin et son patient évaluent ensuite ensemble l'intensité des symptômes et leur impact sur la qualité de vie.

Pour appuyer cette anamnèse, le CMTH, en accord avec ses recommandations, préconise la réalisation par le médecin et le patient, d'un score visant à évaluer les symptômes dysuriques et sexuels ainsi que leur impact sur la qualité de vie. Depuis sa création en 1992 par l'Association Américaine d'Urologie, l'IPSS (International Prostate Symptom Score) est le plus diffusé et il

permet une harmonisation des données et un suivi plus fiable. Il existe aussi d'autres scores (Fowler, Boyarski, DAN-PSS-1, Masen-Iversen) dont la finalité est similaire.

Le score IPSS permet de qualifier la symptomatologie de légère si elle est comprise entre 0 et 7, de modérée entre 8 et 19 et de sévère entre 20 et 35.

Figure 15 :

Score IPSS

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 7 = léger • 8 – 19 = modéré • 20 – 35 = sévère 							
						Total = IPSS :	<input type="text"/>

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>

➤ L'examen clinique du patient :

L'examen génito-urinaire doit comporter une palpation lombaire bilatérale qui recherchera une hydronéphrose, un examen du pelvis à la recherche d'une globe vésical et un examen des organes génitaux externes à la recherche d'une sténose méatique, d'un phimosis ou d'une pathologie inguino-scrotale.

Le reste de l'examen vérifie rapidement l'absence de pathologie neurologique pouvant affecter les mécanismes de miction.

Le toucher rectal (TR) : permet au médecin de toucher la face postérieure de la prostate et d'apprécier sa taille, sa forme, sa consistance et son caractère algique ou pas.

Typiquement, lors d'une HBP, la prostate est grosse, lisse, indolore et ferme.

Les douleurs sont le signe d'une inflammation/infection locale et l'irrégularité suspecte de cancer.

Bien que redouté par le patient, cet examen est un élément clé du diagnostic.

La bandelette urinaire : sur des urines fraîches, permet de repérer une hématurie microscopique et une infection (nitrites et/ou leuco positifs).

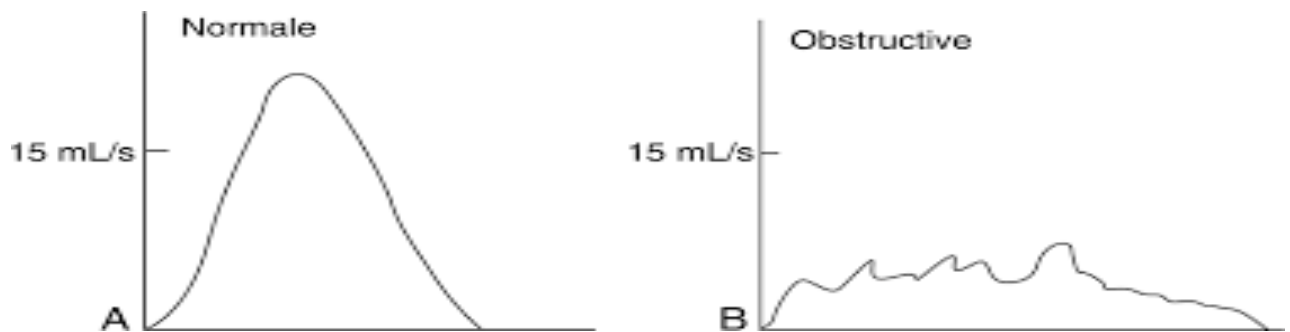
➤ Le bilan paraclinique du patient :

Le bilan urodynamique : comporte au minimum une débitmétrie urinaire, qui consiste en fait à mesurer dans un collecteur approprié les débits et volumes urinés lors d'une miction. Le débit physiologique est supérieur à 15ml/seconde pour un volume de 150 ml et la durée maximale de la miction ne doit pas dépasser 30 secondes / 125 ml.

Des courbes débit-pression (mesure invasive) peuvent être réalisées en cas de suspicion de pathologie neurologique réflexe vésicale.

Figure 16 :

Exemple de débitmétrie.



Les dosages biologiques sanguins : comportent au minimum le dosage de la créatinémie marqueur essentiel de la fonction rénale.

De même, les mesures des PSA totale et libre et le calcul du rapport PSA tot/PSA libre permettent d'évaluer le degré d'hyperplasie (0,3 ng/ml par gramme d'adénome), d'inflammation prostatique et s'il existe des arguments pour un cancer prostatique qui apparaît sur le même terrain que l'HBP.

Néanmoins, le dosage des PSA est soumis à des contraintes nombreuses (pas de TR ni de RAU préalable, pas d'infection même générale, pas de rapport sexuel, ...).

L'imagerie médicale : doit comporter au moins une échographie abdomino-pelvienne en réplétion vésicale puis après miction. Cet examen permet d'étudier l'aspect des reins (taille, épaisseur corticale ?, hydronéphrose ?), de la vessie (taille, quantifier le résidu post mictionnel, aspect de la paroi, lithiase, diverticule ?) et de la prostate (volume, aspect homogène ou pas, zonage de l'HBP, lithiase ?).

L'aspect de la prostate peut être aussi exploré plus finement par une échographie endo-rectale, examen plus intrusif.

L'endoscopie uréthro-vésicale (urétro-cystoscopie) : à visée diagnostique permet de confirmer une éventuelle sténose urétrale (antécédent de trauma pelvien, de sondage ou d'infection notamment à gonocoque) ou la présence d'une pathologie vésicale associée.

➤ Le diagnostic différentiel :

Les symptômes mictionnels et vésicaux de l'HBP ne sont pas spécifiques.

Les sténoses urétrales méatiques ou internes miment parfaitement la dysurie. Les dysynergies vésico-sphinctériennes avec hypertonie sphinctérienne lors de la miction aussi.

L'hypoactivité vésicale d'origine neurologique (trauma médullaire, diabète, athéromatose, grand âge,...) ou l'hyperactivité vésicale (idiopathique, grand âge, tumeurs, infections, maladies neurologiques,...) doivent être évoquées en cas de symptômes discordants ou de bilan négatif pour l'HBP et incitent à des expertises et examens complémentaires différents.

C - Allopathie et hyperplasie bénigne de la prostate

I - Introduction

En France, l'HBP est considérée comme une pathologie dès lors que le patient souffre de signes du bas appareil urinaire (SBAU) ou lorsqu'il apparaît des complications.

La prise en charge se fait donc en fonction de l'intensité de la symptomatologie.

C'est pourquoi il est impératif que le bilan initial ainsi que le suivi soient réalisés avec la plus grande pertinence.

La prise en charge peut varier d'une simple surveillance clinique jusqu'à l'instauration d'un traitement médicamenteux voire chirurgical.

Chaque décision sera faite de concert avec le médecin et le patient qui doit être informé du rapport bénéfice-risque, des contraintes et coûts de chaque méthode. Le médecin prendra en compte principalement l'état pathologique du patient, la présence de contre-indications et le risque de complications.

Seuls 20% des hommes atteints d'HBP ont un risque de complication sur une période de 5 ans, les 80 % restants verront simplement leur symptomatologie lentement s'aggraver. (27)

II - Principes thérapeutiques déjà établis

* Abstention et surveillance

Selon les recommandations du CMTH de l'AFU de 2012, l'abstention et la surveillance sont réservées à l'HBP non compliquée avec des SBAU minimes à modérés sans altération de la qualité de vie. (26)

Il est prouvé qu'une information claire sur l'HBP au près du patient, insistant sur le caractère bénin et le faible risque de complications, améliore de manière significative les SBAU. (26,28)

Cette information doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques dont l'impact est variable : (29,30)

- hydratation régulière afin de limiter la stase vésicale des urines et prévenir les infections avec une réduction des apports hydriques après 18 heures ou avant d'effectuer un long trajet.
- diminution des irritants vésicaux tels que le café, l'alcool et les aliments trop épicés (moutarde, poivre...).
- mictions complètes et espacées sur la journée.
- consommation de légumes, de fruits frais pourvoyeurs de phyto-œstrogènes, et d'aliments riches en vitamines antioxydantes. Diminution de la consommation de graisses saturées au profit de celles insaturées (poissons riches en oméga-3) et de viandes rouges et lutte contre la constipation.
- pratique d'une activité physique régulière (éviter le vélo qui comprime la prostate).

Ces règles d'hygiène doivent être associées au dépistage et éventuellement à la modification des traitements favorisant la dysurie par leur effet anticholinergique principalement. (28)

Le rythme des consultations avec le médecin sera adapté à la progression éventuelle des symptômes ou à la survenue de complications.

* Traitements pharmacologiques déjà validés

Selon les recommandations du CMTH de l'AFU de 2012, le traitement médicamenteux est réservé à l'HBP non compliquée mais avec des SBAU modérés à sévères avec altération de la qualité de vie. (26)

Dès lors que la qualité de vie est altérée, un traitement médicamenteux peut être proposé car près de 90% des patients verront leur situation se dégrader au fil du temps. (31)

Le médecin se réfère à l'intensité des SBAU, aux conséquences sur la qualité de vie (score IPSS) et à la survenue ou au risque de survenue de complications (RAU, hématurie, infections urinaires récidivantes, insuffisance rénale,..) dont les facteurs prédictifs sont : (27,31)

- Age > 62 ans
- Score IPSS > 17
- Volume de prostate > 31 cc
- Taux de PSA > 1,6 ng/ml
- Débit max < 10,6 ml/s
- Absence de réponse au traitement médicamenteux.

En France comme en Europe, la prise en charge symptomatique médicamenteuse de l'HBP se fait au travers de 3 classes pharmacologiques principales : la phytothérapie, les α -1 bloquants et les inhibiteurs de la 5 α -réductase (5-ARI).

De manière beaucoup plus accessoire, les antispasmodiques anticholinergiques, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (IPDE5), la toxine botulinique et l'éthanol sont aussi utilisés.

Ces traitements visent à diminuer les symptômes et améliorer le débit urinaire. Ils peuvent tous être prescrits par le médecin généraliste, qui pourra orienter son patient vers le spécialiste en cas de complications ou d'échec thérapeutique.

En l'absence de supériorité clairement démontrée de l'une d'entre elles, le médecin choisira la thérapeutique de première intention en fonction de critères liés à la tolérance et à la vie du patient, entre la phytothérapie et les α -1 bloquants. Les 5-ARI seront prescrits en seconde intention suite à l'échec des autres classes ou en première intention en cas de volume prostatique élevé.

L'efficacité de ces médicaments ne peut s'évaluer avant 3 à 6 mois pour les α 1-bloquants et la phytothérapie et pas avant 9 à 12 mois pour les 5-ARI. De plus, l'échec d'un traitement ne signifie pas l'échec d'une classe, il est possible de changer de thérapeutique au sein de la même classe.

L'efficacité est liée aussi à l'observance du patient qui est inversement proportionnelle à l'âge, au taux de PSA et à l'intensité des SBAU. (27)

Une surveillance urologique reposant au minimum sur le dosage annuel du PSA ainsi que sur un examen clinique régulier devra évaluer l'efficacité de ces traitements et repérer au cas échéant, le moment de proposer une alternative chirurgicale plus ou moins rapide en cas de complications (vessie de lutte, diverticules vésicaux, dilatation des voies urinaires, infection, lithiases, insuffisance rénale obstructive..).

➤ La phytothérapie : (32)

Actuellement deux spécialités à base d'extraits de plantes sont reconnues et bénéficient d'une prise en charge au même titre que les autres classes thérapeutiques par la Sécurité Sociale.

- les extraits de *Serenoa repens* ou Palmier de Floride dans les spécialités PERMIXON ® 160 mg ou PRODINAN ® 160 mg, à la posologie d'une gélule deux fois/ jour au cours des repas.

- les extraits de *Pygeum africanum* ou Prunier d'Afrique dans la spécialité TADENAN ® 50 mg , à la posologie d'une capsule deux fois/ jour avant les repas.

Elles répondent à l'indication suivante :

- Manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique en l'absence de retentissement sur le haut appareil.

Elles seront plus détaillées dans une partie suivante consacrée à cet effet.

➤ Les α 1-bloquants : (32,33)

Leur activité pharmacologique résulte d'un blocage préférentiel des récepteurs α -1a post synaptiques adrénergiques du trigone vésical, du stroma prostatique et de l'urètre. Ils vont provoquer une relaxation des fibres musculaires lisses et permettre de diminuer la pression intra-urétrale sans pour autant diminuer la contractilité du détrusor.

Les représentants de cette classe sont :

Molécule	Spécialités	Posologie	Mode de prise
<i>Alfuzosine</i>	Xatral® 2,5 mg Urion® 2, 5 mg	2 à 3 / j 2 à 3 / j	Après le repas du soir pour les prises uniques.
	Xatral® LP 10 mg	1 / j	Avaler, ne pas croquer ni broyer.
<i>Doxazosine</i>	Zoxan® LP 4 mg	1 à 2 / j	Après le repas du soir, ne pas croquer ni broyer.
	Zoxan® LP 8 mg	1 / j	
<i>Silodosine</i>	Urorec® 4 mg	1 à 2 / j	Prise unique.
	Silodyx® 8 mg	1 / j	
<i>Tamsulosine</i>	Josir ® LP 0,4 mg	1 / j	Après le repas du soir, ne pas croquer ni broyer.
	Mecir® LP 0,4 mg		
	Omexel® LP 0,4 mg		
	Omix® LP 0,4 mg		
<i>Térazosine</i>	Dysalfa® 1 mg	1 à 5 / j	Le soir.
	Hytrine® 5 mg	1 / j	

N.B : la prazosine (Minipress ®) α -1 bloquant antihypertenseur peut aussi être utilisé à la dose de 1 à 2 mg/ jour en deux prises.

Ils ont tous pour indications : (32)

- Les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique en l'absence de retentissement sur le haut appareil urinaire.

- Le traitement adjuvant au sondage vésical dans la RAU.

Leur efficacité sur les SBAU de la phase mictionnelle et de remplissage est significative (60 à 85% des cas) avec une diminution pouvant être rapide (dès 48h) de 7 à 8 points de l'IPSS (22). Cet effet demeure stable sur plusieurs années (26,28). Ils améliorent le débit maximal urinaire en moyenne de 3,8 ml/s.(22)

Cependant, ils n'agissent pas sur le volume de la prostate, le taux de PSA ni sur l'incidence des RAU. Il a été montré tout de même que s'ils étaient prescrits 48 heures avant le retrait d'une sonde vésicale, ils augmentaient les chances de retrouver un bon état mictionnel. (22,26)

Ils sont donc recommandés en première intention pour améliorer la qualité de vie des patients présentant des SBAU légers à sévères. Aucune étude ne permet de recommander l'utilisation d'une molécule plus qu'une autre.(22,28)

Les effets indésirables : ils sont communs à la classe mais leur fréquence d'apparition peut varier en fonction de la molécule. (32,33,34,35,36,37,38). Ils sont tous réversibles :

- Le patient doit être averti par le médecin du risque d'hypotension orthostatique survenant en début de traitement et aux changements de position. Les formes LP et la prise vespérale diminuent l'impact. Cet effet est lié à un effet de blocage partiel des récepteurs α_{1b} vasculaires.

- Asthénie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, sécheresse buccale, congestion nasale, rhinites, céphalée, phénomènes allergiques (rash, prurit, urticaire, éruptions cutanées), étourdissement, malaise.

- Troubles sexuels: éjaculation rétrograde, défaillance, diminution du volume de l'éjaculat voire anéjaculation, altération de la libido, priapisme, dysfonction érectile.(39)

- Syndrome de l'Iris Flasque Per opératoire (SIFP) sous tamsulosine principalement. Cela impose la prudence lors de chirurgie de la cataracte, l'ophtalmologiste devra être averti et éventuellement arrêter le traitement au préalable.

- Certains effets sont spécifiques à certaines molécules comme le risque d'angio-oedème sous

tamsulosine ou de troubles hépatocellulaires et de fibrillation auriculaire sous alfuzosine ainsi que le risque d'infection respiratoire ou urinaire sous doxazosine.

Les contre indications :

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Antécédents d'hypotension orthostatique ou hypotension actuelle.
- Insuffisance hépatique pour l'alfuzosine et la tamsulosine.
- Antécédent d'angio-oedème sous tamsulosine.

Une utilisation avec prudence de ces traitements doit être effectuée chez les patients :

- Agés (> 65 ans) en raison du risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Coronariens : Ils doivent maintenir leur traitement de base et arrêter le traitement par α -1 bloquant en cas de réactivation ou d'aggravation de l'angor.
- Insuffisant cardiaque.
- Conducteurs et/ou utilisateurs de machines surtout en début de traitement.
- Prenant d'autres traitements antihypertenseurs ou dérivés nitrés (surtout alfusosine).
- Ayant déjà eu des hypotensions orthostatiques sous α -1 bloquant.

Les interactions médicamenteuses :

Tous les médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques des α 1-bloquants (donc leurs effets indésirables) sont donc contre-indiqués :

- les inhibiteurs de la protéase boostés au ritonavir ou au telaprevir avec l'alfuzosine
- la clarithromycine, l'erythromycine, l'itraconazole et le kétoconazole avec l'alfuzosine.

Tous les médicaments pouvant majorer le risque d'hypotension orthostatique sont contre-

indiqués ou déconseillés :

- α 1a- bloquants avec les antihypertenseurs α -bloquants (prazosine, urapidil, minoxidil)
- autres antihypertenseurs surtout les inhibiteurs calciques
- précaution d'emploi pour l'association avec les IPDE5 (sildenafil, tadalafil et vardenafil)

Surdosage :

Mise en décubitus dorsal avec jambes en l'air et attendre, si besoin restauration de la volémie par remplissage vasculaire et utilisation de sympathomimétiques.

➤ Les inhibiteurs de la 5 α -réductase (5ARI) : (32,33,39,40,41,42)

L'action de cette classe thérapeutique repose sur l'inhibition de l'enzyme 5 α -réductase de type 1 et 2.

Cette enzyme fixée sur la membrane nucléaire des cellules épithéliales et stromales prostatiques permet, en présence de NADPH, la conversion de la testostérone en un métabolite actif : la dihydrotestostérone (DHT). La DHT par le biais des récepteurs androgéniques des cellules épithéliales prostatiques, module la différenciation cellulaire et l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose via des facteurs de croissance.

Ces molécules limitent donc l'augmentation de volume de la glande et par conséquent l'obstruction urétrale (signes obstructifs) et la réponse adaptative vésicale (signes irritatifs).

Deux molécules constituent cette classe :

- le finastéride qui a obtenu son AMM le 22 Juin 1992 pour une posologie journalière de 5mg en une prise (CHIBRO-PROSCAR® comprimé 5 mg).
- le dutastéride qui a obtenu son AMM le 27 Mars 2003 pour une posologie quotidienne de 0,5 mg en une prise (AVODART® 0,5 mg gélule).

Leurs indications reconnues sont : (32)

- Les manifestations fonctionnelles de l'adénome prostatique en l'absence de tout retentissement sur le haut appareil.
- La réduction du risque de RAU et de chirurgie chez le patient ayant des symptômes modérés à sévères d'HBP.
- L'alopécie androgénique (finastéride) du fait d'une affinité 100 fois supérieure pour l'enzyme type 2 présente aussi au niveau des follicule pileux.

L'efficacité de cette classe thérapeutique a été validée sur les SBAU (réduction de 30% de l'IPSS dans 55 à 80 % des cas), le débit urinaire (amélioré de 2 ml/s) et la diminution du recours à la chirurgie. Elle permet aussi une réduction de 20 à 30% du volume de la glande et par conséquent une diminution du risque de progression du volume de la prostate et de RAU (seule classe à modifier l'évolution naturelle de la maladie). (26,31,32)

Le délai d'action est au minimum de 6 mois voire de 9 à 12 mois (31). Ce délai peut encore croître si le volume prostatique dépasse 40 ml (28,32). Ils doivent être prescrits de manière continue afin de diminuer le risque de complications liées à l'arrêt du traitement. En effet, l'action décroît à partir de 6 mois pour s'éteindre en 9 à 12 mois. (26,31,32,41,42)

Ces molécules ont la capacité de diminuer de moitié le taux de PSA total sérique. C'est pourquoi il est important de pratiquer un dosage de référence au préalable et de ne pas omettre de multiplier le résultat par 2 lorsqu'un traitement est instauré notamment lors du dépistage de cancer de la prostate. (32)

De ce fait, un taux qui s'élève sous traitement signifie soit un manque d'observance soit la possibilité de survenue d'une tumeur. (31,32)

Cette classe est habituellement utilisée en seconde intention (22,32) en cas d'échec des α 1-bloquants ou de la phytothérapie.

Cependant si la progression de l'HBP est importante avec un risque de RAU ou lorsque le volume de la prostate dépasse 30 ml, ils pourront être prescrits en première intention ou précocement.

Effectivement, ces traitements sont efficaces en cas de volume prostatique augmenté, le dutastéride sera instauré si le volume dépasse 30 ml et le finastéride si le volume dépasse 40 ml.(27)

Les effets indésirables : notamment ceux sexuels doivent être connus du patient avant le début du traitement (26). Ceux-ci sont réversibles à l'arrêt du traitement et ont une part subjective. La liste est non exhaustive : (32,41,42)

- Troubles fréquents (5 à 10 % des cas) : impuissance, dysfonction érectile, diminution de la libido et du volume de l'éjaculat.

- Troubles peu fréquents : troubles de l'éjaculation, surtout lors de la première année du traitement.

- Autres : douleurs testiculaires, gynécomastie, palpitations, humeur dépressive, augmentation des enzymes hépatiques (surtout le finastéride), réactions allergiques (éruption, prurit, urticaire).

- Troubles rares mais pouvant nécessiter l'arrêt du traitement : angioœdème, œdème des lèvres et du visage.

- Risque de cancérogénèse :

- 1 - Des cas de cancers du sein ont été rapportés sous dutastéride et finastéride (1mg) bien que la relation entre ces molécules et la survenue du cancer n'est pas été établie à ce jour. Cependant, le médecin doit avertir et inciter le patient à consulter dans les plus brefs délais en cas de changements du tissu mammaire (grosseur, douleur) ou l'apparition d'un écoulement du mamelon.

- 2 - Une incidence plus élevée de cancers de la prostate de haut grade a été remarquée chez les patients sous dutastéride. Bien que le lien de causalité soit fragile, les patients doivent surveiller leur taux de PSA. (42)

Les contre-indications : (32)

- hypersensibilité à l'un des constituants
- insuffisance hépatique sévère
- femme
- enfant

Les interactions médicamenteuses :

- Le dutastéride est métabolisé par les CYP3A4 et CYP3A5. Cependant, aucune étude n'a été réalisée avec des puissants inhibiteurs de ces cytochromes sauf une de pharmacocinétique de population qui a montré au long cours que les concentrations de dutastéride pouvaient être augmentées si on l'associait avec certains inhibiteurs modérés (diltiazem et verapamil). Cependant même avec des puissants inhibiteurs, ces concentrations ne modifieraient en rien l'inhibition de la 5 α -réductase (RCP de l'ANSM).

- Le finastéride est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450 3A4 sans l'altérer. Bien que le risque que le finastéride modifie la pharmacocinétique d'autres médicaments soit considéré comme faible, il est vraisemblable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 modifieront le taux plasmatique du finastéride. Cependant, d'après les marges de sécurité d'emploi établies, il est improbable qu'une augmentation due à l'utilisation concomitante de tels inhibiteurs ait une conséquence clinique. (41)

En pratique :

Ces traitements sont peu contraignants (une prise quotidienne) et l'alimentation ne modifie pas l'efficacité. Cependant du fait de la galénique particulière du dutastéride, il est déconseillé de prendre les gélules avec une boisson chaude, de les ouvrir ou de les mâcher, le contenu pouvant causer des irritations oro-pharyngées. (42)

Cette classe pharmacologique peut être tératogène et occasionner des malformations des organes génitaux chez le fœtus mâle. Ainsi les femmes enceintes doivent éviter de manipuler des comprimés broyés ou écrasés et il est recommandé aux hommes prenant ce traitement d'utiliser un préservatif au cours des rapports sexuels si leur partenaire est enceinte ou susceptible de l'être, le dutastéride étant retrouvé dans le sperme. (42)

Si une femme enceinte, un enfant ou un adolescent entre en contact avec une gélule de dutastéride ouverte, il est recommandé de nettoyer la zone à l'eau savonneuse. (42)

Des précautions d'emploi doivent être appliquées chez le patient insuffisant rénal ou hépatique, actuellement aucune étude pharmacocinétique existe à leur sujet.

Surdosage :

Aucun cas n'a été observé. On rappelle que les essais cliniques ont été effectués à des doses 80 fois supérieures aux posologies recommandées sans effet notable.

➤ Bithérapie α 1A-bloquant plus inhibiteur de la 5 α -réductase :

Lorsque la monothérapie par α 1A-bloquant n'apporte pas une efficacité suffisante, il est possible de l'associer aux 5ARI.

Ce changement de thérapeutique est souvent proposé par le chirurgien urologue qui rencontre le patient adressé par le médecin généraliste soit pour un échec thérapeutique, soit pour un examen complémentaire ou soit pour une complication (RAU, infections urinaires récurrentes,...).(43)

Les motivations à l'instauration d'une bithérapie sont :

- l'insuffisance de la monothérapie dans 60,9 % des cas
- la sévérité des symptômes dans 31,1 % des cas
- l'importance du volume prostatique dans 28,3 % des cas (43)
- refus de la chirurgie de la part du patient.

L'utilisation de cette bithérapie est consacrée aux patients souffrant de symptômes modérés à sévères pour lesquels le volume prostatique est important.

Cette association utilisée au minimum 1 an permettrait de ralentir l'évolution de la maladie, le risque de RAU et la chirurgie chez les patients à risque de progression surtout ceux avec un volume prostatique important. (26,43)

Cependant à long terme, il y a peu de différence entre la monothérapie par 5ARI et la bithérapie, alors que les effets indésirables s'additionnent. (43)

Il existe notamment la spécialité COMBODART® associant de la tamsulosine 0,4 mg et du dutastéride 0,5 mg dans la même gélule, dont la prise unique s'effectue après le repas du soir et regroupant les effets secondaires propres aux deux molécules.

➤ Les antispasmodiques anticholinergiques : (26,32,44)

Leur action pharmacologique consiste à inhiber les récepteurs muscariniques M2 et M3 de l'acétylcholine présents dans le muscle lisse vésical (détrusor) et dans l'épithélium urétral (et à un degré moindre sur les glandes salivaires).

Ils vont donc diminuer la contractilité du détrusor, la fréquence et l'intensité des contractions vésicales et diminuer la pression intra-vésicale.

Ils auront leur place dans la prise en charge de l'HBP chez les patients souffrant d'une hyperactivité vésicale importante avec des symptômes de la phase de remplissage prédominants et persistants malgré l'instauration d'un traitement médicamenteux.

Cependant, il ne faut pas que le patient ait une prostate trop volumineuse et que la vidange vésicale ne soit pas trop perturbée, sinon ils peuvent favoriser une RAU. Ils ne pourront donc pas être prescrits lorsque la dysurie est franche, le débit inférieur à 10 ml/s ou quand le résidu post mictionnel dépasse 200 ml. (26)

Par ailleurs, il n'y a aucune recommandation pour une utilisation des anticholinergiques seuls. Ils seront donc toujours proposés en association avec les α 1A-bloquants, association qui a fait preuve de son efficacité sur l'amélioration des SBAU.

La toltérodine (DETRUSITOL®) a fait l'objet de plusieurs études cliniques et a apporté une amélioration de l'hyperactivité vésicale (44,45). Cependant, il faudra aussi tenir compte des effets indésirables de classe pouvant être gênants surtout chez l'homme âgé : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, risque de crise de glaucome en cas de glaucome à angle fermé, constipation, élévation de la pression intraoculaire, confusion, hallucinations et risque de RAU si obstacle sous-vésical trop important.

➤ Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (IPDE-5) :

Leur action pharmacologique réside en l'inhibition de la phosphodiésterase 5. Cette enzyme présente dans le corps caverneux empêche la formation de GMPc nécessaire à la relaxation des muscles lisses du corps caverneux et des artères péniennes et par conséquent à l'érection.

Les IPDE5 sont employés dans le traitement de l'insuffisance érectile.

Dans l'HBP, plusieurs études ont permis de mettre en évidence la capacité de ces substances à améliorer les SBAU (46). Les hypothèses avancées pour expliquer cet effet seraient l'amélioration de la perfusion tissulaire prostatique, une diminution du tonus musculaire lisse prostatique et peut-être même du détrusor responsable d'une relaxation musculaire et une diminution de l'activité nerveuse afférente de la vessie qui modifierait le réflexe mictionnel.

Leur utilisation serait d'autant plus intéressante que cela permettrait de prendre en charge par la même occasion les dysfonctions érectiles (DE) fréquentes chez les patients atteints d'HBP.

Les molécules disponibles sont le sildénafil (VIAGRA®), le vardénafil (LEVITRA®) et le tadalafil (CIALIS®). Les études ont été validées avec différentes posologies mais avec des prises quotidiennes, notamment pour le tadalafil 5 mg en prise quotidienne.

Avant d'utiliser ces thérapeutiques, le patient doit avoir fait l'objet d'un bilan cardiologique et ophtalmologique, ces traitements pouvant provoquer des troubles visuels mais aussi d'importantes hypotensions associées à des flushs, céphalées, rougeurs de la face...

De plus, aucune recommandation actuelle ne préconise leur utilisation en monothérapie pour l'HBP, ils devront être pris en association avec d'autres médicaments. Leur utilisation concomitante avec les α 1A-bloquants doit faire l'objet d'une surveillance étant donné le risque d'hypotension. Les IPDE5 devront donc être instaurés à posologie progressive.

➤ Les thérapies en cours d'évaluation :

Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité d'une injection intra-prostatique (par voie trans-périnéale ou trans-urétrale) de toxine botulique qui améliore le débit urinaire maximum, le score IPSS, diminue le volume prostatique et le taux de PSA, l'effet se prolongeant jusqu'à 12 mois suivant une injection unique.

Le mécanisme d'action serait lié à l'effet de la toxine sur le muscle lisse prostatique qui provoque l'obstruction urétrale, à la dénervation provoquée qui pourrait être responsable d'une apoptose glandulaire ou encore à la libération de neurotransmetteurs interagissant au niveau des voies de la croissance et de la différenciation androgéno-dépendante des cellules épithéliales.

Cependant il est nécessaire que d'autres études soient réalisées afin de statuer sur l'efficacité réelle ainsi que sur l'innocuité de cette voie prometteuse. (47)

Une nouvelle technique consisterait en une injection intraprostatique d'éthanol afin de provoquer une nécrose tissulaire vésicoprostatique. Cependant des études supplémentaires doivent être réalisées car trop d'incidents ont été répertoriés à ce jour. (26,31)

De plus, certaines molécules seraient en cours d'évaluation dans la prise en charge de l'HBP comme l'utilisation d'anticorps spécifiques contre les antigènes prostatiques (afala) ou encore le mirabegron (Betmiga ®), un agoniste des récepteurs β -3 adrénergiques non anticholinergique. (45)

* Traitements chirurgicaux validés ou en développement :

La chirurgie est pour le chirurgien, le seul traitement curatif de l'HBP.

La chirurgie est proposée en seconde intention en cas de progression importante ou de complications de l'HBP malgré le traitement médicamenteux (RAU récidivantes, lithiase, infections urinaires à répétition malgré la bonne utilisation et prise des anti-infectieux, insuffisance rénale obstructive avec distension vésicale et du haut appareil, hématurie incoercible macroscopique, incontinence urinaire par regorgement) ou parfois à la demande du patient. (11,26)

Elle a pour but de retirer uniquement l'adénome prostatique tout en gardant le reste de la glande non affectée par le phénomène d'hyperplasie (la Zone Périphérique étant toujours conservée pour des raisons anatomiques mais les cancers peuvent s'y développer). (10)

Trois types d'interventions standard (recul sur de nombreuses années et sur des milliers de patients avec une morbidité et des résultats sont bien connus) sont disponibles. (48)

Pour chacune des trois, le patient doit subir un bilan préopératoire complet avec la réalisation de nombreux examens complémentaires.

L'adénome ou les fragments d'adénome extraits doivent être obligatoirement étudiés en anatomopathologie afin d'écarter tout cancer associé. (10)

➤ Traitements endoscopiques :

L'incision cervico prostatique :

Lorsque la prostate est estimée à 20-30g (48), sans lobe médian, cette technique est recommandée surtout si le patient est jeune et qu'il veut conserver une éjaculation normale antérograde. (26)

Elle consiste en 1 ou 2 incisions sous endoscopie pour ouvrir le col vésical et l'urètre prostatique au dessus du *veru montanum* afin de retirer l'adénome. (26,48)

Il peut survenir des complications aiguës (hématuries, infections urinaires, RAU) et chroniques dont la plus fréquente est malgré tout une éjaculation rétrograde inattendue du fait d'une lésion accidentelle du *veru montanum*.

Néanmoins, le risque de ré-intervention ultérieure est supérieur que pour d'autres techniques notamment avec la RTUP surtout si le volume de la prostate dépasse les 30 ml. (48)

La résection trans-urétrale de la prostate (RTUP) :

Aussi appelée Résection Endo-Urétrale de la Prostate (REUP).

Si la prostate est estimée à moins de 80 g voire plus selon l'expérience personnelle du chirurgien, c'est la technique la plus couramment réalisée en France. (10,48)

Elle consiste, lors d'une anesthésie générale ou régionale, en l'introduction dans l'urètre d'un résecteur qui est muni d'une anse électrique monopolaire qui va venir permettre de découper des petits copeaux de l'adénome. Pour faire passer le courant électrique, le chirurgien utilise une solution de glyccol.

Cette opération nécessite un suivi post opératoire important en hospitalisation, avec un sondage à demeure sur plusieurs jours (tant que les urines ne sont pas claires) pour éviter un caillottage par hématurie. Au retour à domicile, il est nécessaire de maintenir une diurèse abondante pour éviter un caillottage lors de la chute d'escarres (détersion du tissu cicatriciel), qui peut être hémorragique. (26,48)

Outre le risque d'infections, d'hématuries, de RAU et d'éjaculation rétrograde lié à l'acte (quasi systématique), il existe un risque spécifique à cette technique : le TURP syndrome ou syndrome de résorption du liquide de lavage provoquant une hyponatrémie.

Afin d'éviter ce TURP syndrome, il est possible de remplacer le glycolle par du sérum physiologique. La RTUP dans ce cas devient bipolaire, mais n'est pas recommandée chez le patient à risque hémorragique. (26)

L'efficacité est remarquable avec une nette amélioration des SBAU (supérieure à 70% des cas en moyenne) et amélioration du débit maximum de 120 % dans presque 9 cas sur 10. (26,48)

➤ La chirurgie ouverte classique par voie haute :

Lorsque le volume de la prostate est important (> 50 ml) et si le patient est en bon état général, il est possible de réaliser une adénomectomie par voie haute (AVH).

Cela consiste en une extraction (énucléation) de l'adénome en se basant sur le plan de clivage qui existe avec le reste de la glande. Après avoir effectué une laparotomie sous anesthésie générale ou régionale, le chirurgien peut soit passer par voie rétro-pubienne (intervention de Millin), soit passer à travers la vessie (intervention de Fuller-Freyer-Hryntschak), puis inciser la capsule prostatique et aller retirer au doigt (digitoclasie) l'adénome.

Ces opérations peuvent provoquer des infections de paroi ou de l'os pubien, des infections des tissus mous, des RAU mais aussi des hématomes ou encore des éventrations, du fait des sections musculaires (48). A long terme, des problèmes d'éjaculation rétrograde et de sténose du col vésical ou de l'urètre peuvent apparaître.

Le résultat est durable et le risque de ré-intervention quasiment nul.

Cependant la morbidité associée est significative car il s'agit d'un acte chirurgical invasif. (26)

➤ Autres techniques chirurgicales alternatives en cours d'évaluation ou de développement :

Le recul est tout de même suffisamment important pour qu'elles puissent faire partie de l'arsenal chirurgical. Le matériel nécessaire est souvent très coûteux et n'est pas disponible dans toutes les structures médicales.

La radiofréquence interstitielle (TUNA) : (48)

Pour l'instant réservée aux patients chez qui la chirurgie est contre-indiquée.

Cela consiste à introduire sous anesthésie locale (faisable en ambulatoire ou au cabinet d'urologie) un endoscope muni de deux antennes qui vont pouvoir se ficher dans le tissu prostatique et qui va délivrer une énergie de radiofréquence (température atteinte 80 à 100°C) qui vont occasionner des lésions nécrotiques de coagulation. Cet acte est réalisé sur toute la surface de l'adénome.

Les complications sont un syndrome irritatif avec risque de RAU.

Les résultats sont aussi convainquant que la RTUP mais limités dans le temps sans entraîner d'éjaculation rétrograde. (26)

La thermothérapie par micro-ondes (TUMT) : (48)

Cette technique, peu utilisée en France, consiste à appliquer des ondes micro-ondes au travers de sondes par voie transrectale et trans-urétrale via une machine appelée le Prostatron. La température délivrée dépend du volume prostatique et aboutit à une nécrose du tissu adénomateux.

Faible morbidité (aucune anesthésie générale) mais risque de RAU dans 25% des cas.

La TUMT semble moins efficace que la RTUP mais plus efficace que les alpha-bloquants qu'elle peut remplacer. (26)

De nouveaux appareils plus performants sont à l'étude.

Prothèses intra prostatiques : (48)

Cette technique, toujours temporaire et souvent palliative, consiste à venir placer un ressort dans l'urètre pour que celui-ci demeure perméable. Cela peut être fait en attendant que le patient soit opérable ou en fin de vie quand le patient ne supporte plus la sonde à demeure.

La pose de ces prothèses est associée à des troubles irritatifs, infection, incrustation ou voire même déplacement de la prothèse dans la vessie et des douleurs périnéales.

Chirurgie endoscopique par laser : (26,48)

Ces techniques très couteuses ont les mêmes indications que la RTUP.

On introduit dans l'urètre un endoscope dans lequel est passée une fibre laser qui crée une nécrose tissulaire. Le risque hémorragique est moindre qu'avec la RTUP et de ce fait, les patients sous anticoagulants peuvent être opérés.

Deux grandes techniques sont employées : 1 - la photovaporisation ou 2 - la résection laser.

1 - La PhotoVaporisation bipolaire ou monopolaire laser utilise de puissants lasers (KTP ou LBO) capables de vaporiser le tissu adénomique. C'est la technique la moins hémorragique et qui permet au patient de sortir en 48 heures. Elle peut être réservée aux patients fragiles ou à risque hémorragique.

Cependant la procédure est lente, donc longue et ne permet pas la récupération des fragments adénomateux pour analyse anatomopathologique.

2 - La Résection au laser Thulium (ThuLEP) ou au laser Holmium (HoLEP) consiste à disséquer l'adénome au laser puis l'envoyer dans la vessie dans laquelle un broyeur est introduit pour découper la prostate en fragments.

Cette technique permet de récupérer le tissu pour analyse, cependant l'utilisation du broyeur endovésical et la pratique de cette technique nécessitent un apprentissage long pour le chirurgien

L'efficacité de cette technique est comparable à la RTUP avec un bénéfice sur le risque hémorragique et la durée d'hospitalisation. (26)

D - Phytothérapie et hyperplasie bénigne de la prostate

I - Introduction

L'utilisation de la phytothérapie en médecine est une tradition millénaire universelle.

Toutefois, depuis environ une centaine d'années l'avènement de la synthèse chimique a supplanté l'emploi des plantes médicinales, bien que celles-ci aient souvent servi d'exemple pour la synthèse des molécules.

Néanmoins, un regain d'intérêt pour la phytothérapie émerge de nouveau, évolution favorisée par une prise de conscience écologique collective, associée à une culture hédoniste personnelle croissante. Cette mutation amenant les patients à vouloir se soigner de manière plus naturelle, en respectant mieux leur corps et en espérant moins d'effets secondaires.

L'HBP est en effet une des pathologies idéales pour utiliser la phytothérapie. Elle est d'évolution lente, associée à une morbidité conséquente et à une mortalité faible.

Alors qu'en France, les traitements actuellement proposés sont issus de la chimie pharmaceutique et peuvent être responsables d'effets secondaires assez fréquents et que la chirurgie prostatique est de son côté potentiellement mutilatrice. Cela participe certainement à la réticence de nombreux patients à se prendre en charge.

Depuis l'Égypte antique, les plantes médicinales sont employées pour soulager les troubles mictionnels liés à l'HBP (49). Cette phytothérapie traditionnelle reste utilisée dans certains pays d'Europe ainsi qu'en Asie et en Afrique.

Ainsi l'héritage de la tradition phytothérapique en Allemagne et en Autriche explique que le traitement de première ligne de l'HBP non compliquée aux stades légers à modérés est à plus de 90% phytothérapique avec un taux de remboursement élevé. (45,49)

En Belgique ou en Italie, la phytothérapie est utilisée de manière prépondérante dans le traitement de l'HBP alors que les 5ARI et les α -1-bloquants ne représentent que 10% des prescriptions. (45,49)

Aux USA, les plantes médicinales sont sous le monopole de l'agence Dietary Supplement Health and Education Act et sont considérées comme des compléments alimentaires, disponibles sans prescription médicale dans les magasins de naturopathie et de bien être (45). Leur utilisation thérapeutique croît de manière impressionnante depuis une dizaine d'années ce qui génère une dépense (ou un profit) annuelle de 10 milliards de dollars, dont 15% au titre de l'automédication pour les SBAU. (50)

Il persiste néanmoins des doutes quant à la validation scientifique de la phytothérapie, notamment en termes d'efficacité ou de sécurité. Ces doutes étant favorisés par un défaut d'éducation des médecins dans le domaine de la phytothérapie, par une faiblesse méthodologique d'un certain nombre d'essais thérapeutiques et par la dispersion des procédés d'obtention des extraits végétaux rendant leur composition non standardisée.

Ce chapitre recherchera les arguments en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la phytothérapie dans la prise en charge de l'HBP par l'étude principalement de 6 plantes : l'Ortie dioïque, le Palmier de Floride, le Prunier d'Afrique, les pépins de Courge, l'Epilobe et l'Hypoxis ; un chapitre abordera aussi l'intérêt des associations en Phytothérapie ou avec l'allopathie.

II - Le Palmier de Floride

C'est la plante la plus consommée à travers le monde pour l'indication d'HBP.

En 2002, elle faisait partie du Top 10 des substances thérapeutiques les plus vendues aux USA avec plus de 2,5 millions d'utilisateurs. (45)

Son étude sera moins détaillée que les autres plantes, étant donné le recul actuel la concernant ainsi que l'importance de la documentation disponible à son sujet (essais in vitro, in vivo, essais cliniques humains).

En France, cette plante est commercialisée sous forme de spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de l'estimation d'un Service Médical Rendu (SMR) attestant de leur efficacité, ce qui autorise un remboursement de la part de la Sécurité Sociale.

➤ Description : (45)

Le palmier de Floride est aussi connu sous le nom de palmier scié et sous les noms latins *Serenoa repens* ou *Sabal serrulata*. Il appartient à la famille des Arecacea.

Figure 17:

Culture de Serenoa repens



C'est un petit palmier atteignant maximum 4 m de hauteur principalement retrouvé dans les états du Sud des Etats-Unis (Caroline, Floride, Californie), mais aussi en Amérique centrale et dans l'ouest de l'Inde.

La drogue végétale utilisée est le fruit, de la taille d'une olive qui devient noir et fripé lorsqu'il sèche après avoir mûri et dont le goût est sucré puis irritant.

Figure 18 :

*Fruits du *Serenoa repens**



➤ Utilisation traditionnelle :

Les indiens d'Amérique utilisaient ces fruits afin de traiter les orchites, les atrophies testiculaires, pour favoriser la spermatogénèse, améliorer les dysfonctions érectiles, et diminuer l'inflammation des glandes mammaires et de la vessie. (51)

Les premiers textes mentionnant leur utilisation pour la prise en charge de l'HBP datent des années 1800. (45)

➤ Composition chimique : (52, 45)

Les fruits sont majoritairement constitués d'acides gras et de leurs glycérides (laurique, oléique, myristique, linéoléique, linoléique, palmitique...).

Mais aussi de stérols et de leurs glycosides et esters correspondant, surtout du β -sitostérol, campestérol et du cycloarténol...

Et en quantités moindres des flavonoïdes (isoquercétine), des polysaccharides (galactose, arabinose), des acides organiques et des tanins.

Les extraits utilisés en thérapeutique correspondent à la fraction lipido-stérolique du fruit. Il existe différents procédés d'obtention de ces extraits et aucune recommandation actuelle n'existe pour la standardisation de ces extraits pour les produits commerciaux.

L'OMS recommande que la composition en acides gras de l'extrait soit située entre 80 et 95% combinée aux stérols, ou entre 85 et 95% avec au minimum 0,2% de stérols. En règle générale, les acides oléique et laurique composent plus de 50% de la fraction lipidique. (45)

➤ Mécanismes d'action : (45, 51,52)

L'effet principal qui a été démontré in vitro et in vivo est l'inhibition de la 5α -réductase.

Les acides gras principalement et aussi les stérols sont capables d'inhiber de façon dose dépendante et non compétitive les deux iso formes de l'enzyme empêchant la formation de DHT mais aussi sa fixation aux récepteurs androgéniques cytosoliques des cellules prostatiques.

Un effet anti-inflammatoire a été rapporté, effet attribué à une interaction avec les COX et la LOX mais aussi à une modulation des gènes en rapport avec l'inflammation.

Un effet spasmolytique du muscle vésical a été démontré in vivo et in vitro par antagonisme de l'activité des α -1 adrénorécepteurs et/ou par blocage des canaux calciques suite à l'activation des échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

D'autres mécanismes hypothétiques ont été investigués, notamment la recherche d'un antagonisme des récepteurs aux œstrogènes et d'une inhibition des facteurs de croissance actifs dans la prolifération cellulaire prostatique. Ces mécanismes n'ont pas été fermement démontrés.

➤ Essais cliniques chez l'homme :

Il existe une multitude d'essais cliniques concernant *Serenoa repens*. La grande majorité évalue l'efficacité et la tolérance de 160 mg d'un extrait lipido-stérolique de Palmier de Floride, administré deux fois par jour.

Un des articles les plus couramment cité dans la bibliographie concernant *Serenoa repens* est la méta-analyse de *Wilt et al.* publiée en 1998. (53)

Ce travail a compilé 18 études cliniques randomisées, dont 16 en double aveugle, 13 contre placebo, effectuées chez des patients souffrant d'une HBP symptomatique traités soit par extrait de *Serenoa repens* seul (10 études) soit par une association.

Au total 2939 patients ont été méta-analysés.

Les résultats ont été sans équivoque. Les symptômes urinaires et les paramètres urodynamiques ont été constamment et significativement améliorés en comparaison avec le placebo.

Le score symptomatique a diminué de 28%, dont les nycturies de 25% dans 10 des études. Dans 8 études, le Dmax a augmenté de 24%, la moyenne du débit urinaire de 28% et le VR de 43%.

Sur l'ensemble des études, 73% des hommes sous *Serenoa repens* ont déclaré une amélioration de leurs symptômes et de leur qualité de vie contre 50% sous placebo.

La tolérance de *Serenoa repens* a été équivalente à celle des groupes placebo ; de rares désordres gastro-intestinaux, céphalées et un seul cas de diminution de la libido ont été imputés au *Serenoa repens*.

Une autre méta-analyse publiée en 2000 par *Lowe et al.* (54) a focalisé sur la spécialité Permixon® du laboratoire Pierre Fabre qui diffère des autres extraits en contenant un extrait lipido-stérolique n-hexane. Les autres extraits étant obtenus par extraction avec un fluide supercritique utilisant du CO2 comme solvant.

L'analyse a colligé 11 essais cliniques randomisés, regroupant 2859 patients (7 contre placebo et 4 contre d'autres thérapies) et 2 essais ouverts. Les cohortes incluaient 22 à 592 patients sur des durées de traitement allant de 21 à 180 jours.

L'amélioration moyenne du Dmax est supérieure de 2,2 ml/s par rapport au placebo et le nombre de diurèse nocturne est diminué à 0,5 sous Permixon® versus 0,69 dans le groupe placebo.

Lorsqu'il était mesuré le score IPSS était diminué en moyenne de 4,8 points.

Aucune variation du VP et du taux de PSA n'est rapportée.

➤ Conclusion :

Le palmier a donc aisément apporté des preuves pour son utilisation dans l'HBP améliorant les symptômes du patient mais aussi certains des paramètres urodynamiques tout en assurant une sécurité d'emploi.

Lorsque le Permixon® est comparé à d'autres thérapies allopathiques (voir chapitre comparaison phytothérapie et allopathie), il se révèle aussi efficace que le finastéride 5 mg (*Carraro et al.* 1996) pour une bien meilleure tolérance et aussi efficace que la tamsulosine 0,4mg (*Debruyne et al.* 2004 et *Hizli et al.* 2007), là aussi avec beaucoup moins d'effets secondaires.

Actuellement, 2 spécialités ont obtenu leur AMM pour le traitement des troubles mictionnels liés à l'HBP non compliquée, soit le Permixon 160 mg® du laboratoire Pierre Fabre et le Prodinan 160 mg® du laboratoire Thérabel Lucien.

La posologie est de 160 mg X 2 / jour avec un grand verre d'eau au moment des repas pour minorer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Les effets indésirables de fréquence 0,1% à 1% sont des nausées, une augmentation des enzymes hépatiques, un rash cutané et une gynécomastie réversible à l'arrêt du traitement. (55)

III - Le Prunier d'Afrique

C'est la seconde plante la plus employée à travers le monde pour le traitement des symptômes de l'HBP.

Tout comme pour le palmier de Floride, ce travail ne focalisera pas longuement sur l'état des connaissances concernant cette plante, le dossier étant déjà bien établi au plan scientifique et le prunier largement utilisé en France depuis plus de 40 ans. (56, 57)

Elle bénéficie elle aussi d'une AMM française et le niveau de SMR lui autorise un remboursement par la Sécurité Sociale, preuve de son efficacité.

➤ Description :

Le prunier d'Afrique est connu sous les noms latins de *Pygeum africanum* ou de *Prunus africanus*. Il dépend de la famille des Rosaceae.

C'est un arbre ressemblant au laurier cerise pouvant atteindre 30 mètres de hauteur dont le feuillage vert est persistant. Il pousse principalement dans les montagnes du centre et du sud de l'Afrique mais aussi à Madagascar, aux îles Comores et dans le golf de Guinée, là où les pluies sont abondantes. (45)

La partie végétale utilisée est l'écorce qui est rougeâtre et lisse chez les jeunes sujets, devenant foncée et résineuse chez les sujets plus âgés.

Cette écorce a la caractéristique de pouvoir repousser une fois qu'elle a été retirée et cela tant que le cambium vasculaire de l'arbre n'a pas été lésé. (45)

Les principaux pays exportateurs sont le Kenya, le Cameroun, la Guinée équatoriale et Madagascar. (45)

Figure 19 :

Ecorce fraîchement retirée d'un Prunier d'Afrique en Guinée Equatoriale.



➤ Utilisation traditionnelle :

En médecine traditionnelle africaine, l'écorce était prélevée sur les arbres puis pulvérisée afin d'être consommée sous forme de thé pour soulager les désordres génitaux-urinaires chez les hommes. (49)

De nos jours, ce sont principalement des extraits obtenus suite à une extraction par des solvants organiques qui sont utilisés.

➤ Composition chimique : (45,49,52)

L'écorce de prunier d'Afrique contient ;

- des phytostérols (β -sitostérol et son glucoside, β -sitostérone, campesterol)
- des acides triterpéniques pentacycliques (acide ursolique, oléanolique, crataegolique).
- des alcools gras (docosanol).
- du N-N-butylbenzenesulfonamide (NBBS) connu pour une activité anti-androgénique.
- de l'acide atrarique, capable de désactiver les récepteurs aux androgènes en bloquant leur translocation nucléaire.

➤ Mécanismes d'action : (45, 52,56)

Plusieurs modes d'action ont été avancés sans pour autant qu'ils soient clairement admis par tous les auteurs.

In vitro, une inhibition de la croissance de fibroblastes et de myofibroblastes prostatiques humains préalablement stimulés par de l'EGF et du b-FGF a été démontrée, lui conférant un effet antiprolifératif par la modulation des facteurs de croissance.

Ces résultats sont corroborés par des études in vivo chez des rats stimulés à la DHT et ayant consommé au préalable du Tadenan®.

Un effet antiinflammatoire a été démontré in vitro notamment par une inhibition de la synthèse des leucotriènes synthétisés par des cultures de polynucléaires humains, mais aussi par la diminution de la formation de métabolites de la LOX suggérant une inhibition de l'action de l'enzyme.

Cette action pourrait expliquer l'effet antiphlogistique du prunier.

Lors d'études animales, un effet sur l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire a été observé mais aussi une action sur la contractilité vésicale (lapin) en diminuant la compliance et modifiant son volume. (58)

De plus, ces extraits semblent avoir un effet protecteur sur la vessie et la prostate en les protégeant des effets délétères des radicaux libres et de certaines enzymes destructrices.

In vivo, un effet préventif du prunier d'Afrique sur la survenue du cancer de la prostate a été démontré.

➤ Essais cliniques chez l'homme :

De nombreuses études cliniques ont été menées autour du prunier d'Afrique, celles-ci utilisant le plus souvent le Tadenan ®.

Une grande majorité de celles-ci ont été méta-analysées en 2002 par *Wilt et al.* (57).

Les critères de sélection des études étaient :

- essais randomisés.
- le prunier devait être employé seul ou en association.
- l'efficacité devait être comparée à celle d'un placebo ou d'un autre traitement.
- les critères d'efficacité devaient inclure une échelle symptomatique ou des mesures urodynamiques.

Au total, 18 études furent colligées pour un total de 1562 patients sur une durée moyenne de 64 jours (30 à 122).

Toutes comparaient le prunier à un placebo.

Les résultats furent sans équivoque. En comparaison aux patients placebo, les patients traités par prunier ont amélioré de façon significative leurs paramètres urodynamiques avec notamment une diminution de 24 % du VR et une amélioration de 23% du Dmax. La majorité des hommes sous prunier ont constaté une amélioration de leurs symptômes cliniques avec par exemple une diminution de 19% des nycturies.

Aucun effet sur le volume glandulaire n'a été détecté.

Les complications évolutives de l'HBP (RAU, chirurgie d'urgence, atteintes rénales) n'ont pas été étudiées.

De rares effets indésirables de fréquence équivalente entre groupes traités et groupes placebo ont été répertoriés. De faible intensité, ils ont associé des désordres gastro-intestinaux (diarrhées, constipation, nausées, douleurs abdominales) et des céphalées.

Bien que les études regroupées dans cette méta analyse aient été réalisées sur des courtes durées et des petites cohortes, sans harmonisation dans leur méthodologies ou les posologies (extrait standardisé de 75 à 200 mg/j), les auteurs recommandent l'emploi du prunier dans la prise en charge des troubles urinaires légers à modérés en rapport avec une HBP.

Au sein de cette méta-analyse, l'essai de *Barlet et al.* réalisé en 1990 retient l'attention (59). Cette étude multicentrique (Allemagne, Autriche et France) sur 263 hommes atteints d'HBP légère à modérée a été conduite sur 60 jours.

Les auteurs purent démontrer une amélioration significative et marquée des paramètres urodynamiques en comparaison avec le groupe placebo, mais aussi des symptômes.

66% des patients sous Tadenan® (100 mg/j) ont rapporté une amélioration de leur confort mictionnel contre 31% de ceux sous placebo.

La tolérance était excellente.

En 1998, *Breza et al.* (60) démontrent une amélioration significative (40%) de l'IPSS, du QoL (31%), des nycturies (32%) et du Dmax qui augmentait de 11 à 13 ml/s après 2 mois de traitement par Tadenan® (100mg/j).

Les effets étaient même maintenus un mois après l'arrêt du traitement, le VP n'était pas modifié et la tolérance générale ou sexuelle était excellente.

Malgré la critique reprochant que leur étude n'était pas contrôlée (étude ouverte), ces résultats suggéraient un bénéfice net de la thérapie par le prunier.

En 1999, *Chatelain et al.* (61) démontrent lors d'un essai clinique randomisé en double aveugle prolongé de 12 mois que l'IPSS est amélioré de 40% et le QoL de 28%.

Ils démontrent aussi que la dose de 100 mg/jour d'extrait de prunier est aussi efficace en 1 qu'en 2 prises quotidienne.

➤ Conclusion :

Bien qu'il manque des études sur des durées longues d'utilisation avec des effectifs plus nombreux et des posologies standardisées, le prunier d'Afrique a largement fait ses preuves pour soulager les patients atteints d'HBP aux stades légers à modérés.

Les extraits ont démontré leur nette supériorité face à l'abstention thérapeutique ou la simple surveillance. (45)

Les doses couramment utilisées sont comprises entre 100 et 200 mg par voie orale.

En France, la spécialité Tadenan ® (laboratoire Abbot products SAS) a obtenu son AMM en 1992 pour la boîte de 30 capsules molles et en 1994 pour celle de 60. Un générique est commercialisé : Prunier d'Afrique du laboratoire Arrow.

Le princeps contient 50 mg d'extrait par capsule molle et est autorisé pour l'indication suivante : traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'HBP.

La posologie indiquée est d'une capsule de 50 mg X 2/jour un peu avant les repas du matin et du soir.

Les effets indésirables sont rares et de faible gravité (nausées, diarrhées et constipation), hormis de rares cas d'urticaire ou de choc anaphylactique liés à la présence d'huile d'arachide dans la galénique des capsules. (62)

Il émerge aussi avec le prunier d'Afrique une problématique d'agriculture raisonnée s'exprimant régulièrement par des défauts d'approvisionnement. En effet, cette exploitation n'est pas encore organisée de manière à préserver le caractère renouvelable des cultures et il existe donc un risque d'épuisement des ressources actuellement disponibles.

IV- L'Ortie Dioïque

➤ Description :

L'ortie dioïque appelée aussi ortie piquante, ortie commune, ortie vivace ou grande ortie appartient selon la classification APG III à l'ordre des Rosales, à la famille des Urticaceae, au genre *Urtica* et à l'espèce *Urtica dioica* L.

Native d'Eurasie, c'est une plante commune à toutes les régions du Monde (Europe, Afrique, Asie, Amérique) (63, 64).

C'est une herbacée per annuelle qui pousse en climat humide et tempéré, sur des sols riches en formant de larges plaques compactes (63). Elle résiste à des conditions difficiles puisqu'on peut la retrouver jusqu'à 2400 m d'altitude. (64)

Elle affectionne aussi bien la proximité des habitations que les milieux rudéralisés (décombres, fossés, terrains vagues) et se propage avec l'activité humaine car on la retrouve dans les haies, les chemins, les coupes forestières, etc... (52,64)

Elle est considérée comme une mauvaise herbe et tient sa mauvaise réputation du fait des brûlures qu'inflige le contact de ses feuilles. (65).

C'est une plante d'une soixantaine de cm pouvant atteindre les 1,50 m dont les feuilles opposées, ovoïdes et dentées sont portées par des tiges non ramifiées.

Sur la surface supérieure de ses feuilles s'hérissent des poils très cassants qui libèrent leur contenu urticant au moindre contact.

Ses organes souterrains sont des rhizomes cylindriques de 3 à 10 mm d'épaisseur de couleur gris-brun pourvues d'un chevelu de fines racines. (45)

Comme son nom l'indique, l'ortie possède des pieds unisexués différenciables par leurs fleurs qui fleurissent de juin à septembre, jaunâtres pour les mâles et verdâtres pour les femelles (63,65). Cette reproduction sexuée explique sa capacité à coloniser de nouveaux territoires. Cependant, sa pérennité est due à la population clonale qu'elle arrive à développer rapidement grâce à l'émission de stolons. (65)

Figure 20 :

Ortie dioïque



➤ Utilisation traditionnelle :

Usage Alimentaire :

Les feuilles sont connues pour leur goût astringent et aigre et perdent leurs propriétés urticantes en cuisant ou en séchant.

Elles contiennent de nombreux micronutriments mais pour en bénéficier il faut les consommer lorsqu'elles sont encore des jeunes pousses sous forme de soupe, quiches ou salades. (64)

Cependant, il est important de récolter les feuilles loin des champs et des routes car elles sont capables d'accumuler de grandes quantités de métaux lourds utilisés comme pesticides.

Utilisation Thérapeutique :

Depuis le 1^{er} siècle, l'ortie est utilisée dans plusieurs pharmacopées traditionnelles (chinoise, allemande par ex.)

Par voie orale, elle est utilisée pour l'anémie, les angines, les rhumatismes, les diarrhées et comme diurétique.

En usage local, elle est appliquée pour le traitement de l'acné, de l'alopécie, des douleurs articulaires avec notamment la pratique de la fameuse urtication (flagellation avec des tiges). (65)

Elle reste inscrite sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée Française (10^{ème} édition, 1993, liste A) pour deux raisons : (45,64)

- Ses parties aériennes (en tisane, gélules, extraits) sont encore utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires (rhumatismes) et diurétiques et en usage local pour les soins capillaires et cosmétiques anti séborrhéiques.

- Ses racines (en tisane, extraits) servent à favoriser l'élimination rénale de l'eau et comme adjuvant dans les troubles mictionnels d'origine prostatique. Elles auraient aussi une activité antivirale, antifongique et hypotensive. (64)

Pour l'HBP, il est recommandé de boire une infusion filtrée de 1,5 g de racines portées à ébullition pendant une minute. (45)

Divers :

L'ortie a longtemps été utilisée comme fourrage à bétail, fibre textile, teinture et colorant (65). Elle permet aussi de fournir le purin d'ortie aux vertus fertilisantes et préventives contre les infections.

➤ Composition chimique :

Une multitude de composants ont été retrouvés dans les racines de l'ortie dioïque. Cependant leur identification est encore incomplète et on ne sait pas encore exactement lesquels sont pourvus d'un intérêt thérapeutique.(45,52,63)

Actuellement, on isole ;

- Un certain nombre de lectines, qui sont des protéines capables de se lier à des groupements sucrés, d'agglutiner les hématies et jouant le rôle de défense pour la plante. Parmi ces lectines, on évalue à 0,2 - 0,6 % la présence d'UDA (Urtica Dioica Agglutinin), lectine spécifique de l'ortie.
- Des polysaccharides : glucanes, glucogalacturonane, arabinogalactane...
- Un acide gras : l'acide (10 E, 12 Z)-9-hydroxy-10,12-octadécadiénoïque.
- Une coumarine : la scopolétine.
- Des céramides.
- 18 composés phénoliques dont le sécoisolaricirésinol-9-O-glucoside, le (-)-3,4-divanilitetrahydrofurane, le néo-olivil , l'acide vanillique...
- Des stérols et leurs glycosides : β -sitostérol, stigmastérol, campestérol...
- Des terpènes diols et leurs glycosides.
- Des tanins.

➤ Mécanismes d'action :

Interaction avec la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) :

La SHBG est une glycoprotéine qui se lie de manière réversible aux hormones stéroïdes notamment à la testostérone, la DHT et, à un degré moindre, à l'œstradiol afin d'en assurer le transport et le stockage.

Environ 45 % de la testostérone circulante chez l'homme est liée avec une haute affinité à la SHBG (2% libre et 53% sur d'autres transporteurs comme l'albumine). La SHBG régule ainsi le taux de testostérone, car si la fraction libre vient à diminuer, la SHBG se dissocie alors du stéroïde pour relever les taux. (66)

De plus, cette protéine possède deux sites de fixation, le 1^{er} pour les stéroïdes et le 2nd qui lui permet d'interagir avec le récepteur des hormones sexuelles du tissu prostatique. La SHBG peut donc à la fois se fixer sur le récepteur prostatique, tout en fixant des stéroïdes, augmentant ainsi la fourniture d'hormones au tissu.

Le déclin en androgènes de l'homme vieillissant provoque un déséquilibre de la balance androgène/œstrogène en faveur des œstrogènes, augmentant par conséquent la synthèse hépatique de SHBG.

Cette SHBG, une fois fixée à la surface du stroma prostatique, fixe aussi l'œstradiol ou tout autre androgène aromatisable, provoquant de ce fait un relargage massif d'AMPc qui stimulera la synthèse de facteurs de croissance comme l'IGF. Ces facteurs entraînant la prolifération des cellules stromales impliquée dans la survenue de l'HBP. Ce complexe récepteur/ protéine agit donc comme un récepteur supplémentaire à celui des stéroïdes. (51,67)

Hryb et al. (68) en 1995 ont mis en évidence l'action inhibitrice, dose dépendante, d'un extrait aqueux de racine d'ortie sur la fixation de la SHBG à son récepteur membranaire prostatique. Cet effet n'était pas retrouvé pour l'extrait alcoolique, pour la solution d'UDA et celle de stigmast-4-en-3-one.

Schöttner et al. (69) en 1997 ont isolé des lignanes ainsi que certains de leurs dérivés issus de la transformation intestinale ; le (+)-néo-olivil, le (-)-sécoisolaricirésinol, l'alcool dehydrodiconiferyl,

l'isolaricirésinol et le 3,4-divanillyltetrahydrofurane. Ces molécules ayant toutes une très forte affinité pour la SHBG. Elles pourraient donc diminuer la fixation des hormones libres sur la SHBG en s'y fixant à leur place.

Les extraits de racine d'ortie ont donc la possibilité d'interagir de deux façons avec la SHBG : soit en diminuant les hormones stéroïdes libres de leur site de fixation sur la SHBG ; soit en empêchant la SHBG de se fixer directement à son récepteur prostatique.

Bien que l'état des connaissances soit encore parcellaire, les extraits aqueux d'ortie ont un potentiel d'inhibition sur la croissance prostatique médiée par la SHBG. (51,70)

Interaction avec la 5-alpha réductase :

Dès 1996, *Hartmann et al.* (71) ont observé le pouvoir inhibiteur sur la 5 α - réductase chez des rats d'un extrait méthanolique de racines d'ortie. On note que la concentration minimale pour obtenir ce résultat est élevée (≥ 12 mg/ml), notamment en comparaison avec le Prunier d'Afrique (0,1 mg/ml).

Nahata et al. (72) en 2011 dans une vaste étude animale sur le rat, ont confirmé que les extraits pétroliques (UDP) et éthanoliques (UDE) de racine d'ortie possédaient une forte activité inhibitrice de la 5- α réductase (bien que jugée 10 fois moins puissante que celle du finastéride). L'UDE et l'UDP regroupant plusieurs principes actifs, dont le β -sitostérol et la scopolétine (plus concentrée dans l'UDE).

Cette étude sur 28 jours a comparé : 1- un groupe de rat contrôle sain avec 2- un groupe de rat témoin dont l'HBP est provoquée par des injections de testostérone, à plusieurs groupes thérapeutiques comprenant soit 3- Testostérone + finastéride (1mg/g), soit 4- Testostérone + UDE ou UDP à des concentrations variables et enfin à un groupe 5- Testostérone + β -sitosterol à des concentrations variables aussi.

Les critères de jugement ont associé le poids corporel (PC), le poids de la prostate (PP), le ratio PP/PC et l'estimation de la croissance prostatique en comparaison avec le groupe témoin (Testostérone seule) considéré à 100%. L'obstruction urinaire a été évaluée comme variable clinique. De plus, les taux de Testostérone et de PSA ont été mesurés. Les prostates ont toutes été étudiées en histologie.

Seul le groupe contrôle n'a pas eu de changement.

Le groupe HBP témoin (Testostérone seule) a eu un PP maximal avec un PP/PC de 7.27 et une croissance maximale de référence à 100%. L'obstruction urinaire a été estimée à 77%. Diminution progressive de la testostérone témoignant de l'activité de la 5 α -réductase. Taux de PSA élevés.

Le groupe Testostérone + finastéride a eu une croissance prostatique de 19,90% et un ratio PP/PC de 2.62. L'obstruction urinaire a été jugée nulle. Diminution du taux de PSA et augmentation du taux de testostérone témoignant de l'inhibition de la 5 α -réductase.

Dans le groupe Testostérone + UDP (concentrations de 10, 20, 50 mg/kg) les ratios PP/PC étaient respectivement de 5.55, 5.33, et 3.03 et la croissance prostatique de 70.4, 66.6 et 27%. L'obstruction urinaire a été estimée de 8 à 6% selon les concentrations. Diminution du taux de PSA et augmentation du taux de testostérone témoignant de l'inhibition de la 5 α -réductase

Dans le groupe Testostérone + UDE (concentrations de 10, 20, 50 mg/kg) les ratios PP/PC étaient respectivement de 5.44, 4.36 et 3.19 et la croissance prostatique de 68.5, 49.9 et 29.8%. L'obstruction urinaire a été estimée aussi de 8 à 6% selon les concentrations. Diminution du taux de PSA et augmentation du taux de testostérone témoignant de l'inhibition de la 5 α -réductase

Le groupe Testostérone + β -sitosterol (concentrations de 10 et 20 mg/kg) les ratios PP/PC ont été de 4.36 et 3.19 et la croissance prostatique respectivement de 49 et 46.7%. L'obstruction urinaire a été estimée au maximum à 11.5%. Diminution du taux de PSA et augmentation du taux de testostérone témoignant de l'inhibition de la 5 α -réductase

Toutes ces variables ayant été jugées statistiquement significatives.

Du point de vue histologique, tous les groupes traités étaient comparables au groupe contrôle.

Ainsi, aux concentrations les plus élevées, les extraits UDP et UDE parviennent à améliorer l'HBP en soulageant l'obstruction urinaire responsable chez l'homme des SBAU et en ayant un effet protecteur sur la glande, notamment en diminuant les taux de PSA. La diminution de la taille de la prostate et des taux de PSA, ainsi que l'augmentation des concentrations de testostérone étant en faveur d'un mécanisme d'inhibition de la 5 α -réductase.

Du fait de l'effet modeste du β -sitosterol et des concentrations faibles de ce composé dans l'UDP (27.28%) ou l'UDE (19.96%), les auteurs suggèrent que d'autres composés sont actifs dans les extraits d'ortie, notamment la scopolétine à laquelle on confère une action anti-inflammatoire et antiproliférative.

Moradi et al. (73) en 2015 ont réalisé une étude randomisée sur 25 rats sur une période de 6 semaines.

Le groupe contrôle ne recevait que de la nourriture sans autre traitement.

Le groupe témoin recevait de la testostérone en SC.

Le premier groupe thérapeutique recevait un extrait de racine d'ortie par voie orale.

Un deuxième groupe thérapeutique recevait de la racine d'ortie par voie orale et de la testostérone en SC.

Le groupe Placebo ne recevait que de l'huile d'amande en SC (utilisée comme solvant de la testostérone).

Dans le groupe témoin, le PP/PC a significativement augmenté à 12,02 et le volume prostatique (VP) a été estimé à 4,60 ml (valeur maximale de l'étude).

Dans le groupe thérapeutique Testostérone + ortie orale, le VP était significativement plus faible (3,70 ml) que dans le groupe témoin mais le PP/PC n'était pas significativement diminué.

Dans le groupe ortie seule, le VP était plus faible que dans le groupe contrôle (2,3 vs 3,2 ml) avec un rapport PP/PC le plus faible de l'étude.

Les taux de T ont augmenté de manière significative dans le groupe témoin et dans le groupe ortie + testostérone, et de manière moins significative dans le groupe ortie seule.

Dans les groupes traités par de l'ortie, des changements histologiques sont apparus avec diminution des stigmates d'HBP.

Les auteurs concluent à une probable action de l'ortie sur la 5 α -réductase du fait de la modulation de la prolifération cellulaire associée à la variation des taux de testostérone. Ils recommandent donc l'utilisation de l'ortie pour réduire l'évolution de l'HBP et pour ses effets protecteurs sur la glande.

Interaction avec l'aromatase :

Le ratio œstrogène/testostérone et le nombre de récepteurs aux œstrogènes dans le stroma prostatique augmentant lors du vieillissement, les œstrogènes stimuleraient donc le développement de l'HBP, en favorisant l'hyperplasie cellulaire stromale. Cependant, cette théorie n'est pas reconnue par tous les auteurs. (71)

La production d'œstrogènes se fait chez l'homme par l'aromatisation de l'androstenedione en estrone et de la testostérone en β -17-estradiol. L'aromatase est présente le plus souvent dans les tissus adipeux, mais peut aussi être présente dans les tissus d'HBP, indiquant une régulation intra-prostatique des taux d'œstrogènes indépendamment des taux circulants.

C'est à la faveur d'un essai clinique réalisé par *Bauer et al.* en 1988 (51) que l'effet des racines d'ortie sur les œstrogènes a été mis en évidence par hasard. En effet, suite à un traitement oral de 12 semaines par des racines d'ortie, les auteurs avaient constaté une variation des concentrations sériques d'estradiol et d'estrone.

Par la suite, *Koch et al.* en 1995, lors d'une étude *in vitro*, ont démontré que l'aromatisation de l'androstenedione était inhibée par un extrait éthanolique de racine d'ortie et que l'association de cet extrait d'ortie à un extrait de fruits du palmier nain (Prostagutt®) créait une synergie inhibitrice. (51,70)

Morgenstern and Ziska (70) en 1999 ont confirmé cette constatation mais en utilisant des concentrations en racine d'ortie très élevées.

Hartmann et al. (71) en 1996 ont observé sur une étude animale (rats) une inhibition de l'activité de l'aromatase sur les rats soumis à des extraits de racine d'ortie. Cet effet étant amplifié si on associait des extraits de prunier d'Afrique.

Au plan chimique, c'est d'abord l'acide gras 9-hydroxy-10-trans-12-cis-octadecadiénoïque issu de l'acide linoléique (obtenu lors de la préparation ou de la conservation de l'extrait) qui est considéré comme responsable de l'effet inhibiteur sur l'aromatase. Cet acide gras est en effet la prodrogue du 9-oxo-octadiène, inhibiteur connu de l'aromatase. (51,70)

Mais depuis les travaux de *Gansser et al.* (74) en 1995, d'autres molécules, obtenues notamment lors de l'extraction méthanolique de la racine d'ortie, sont considérées comme capables d'inhiber l'aromatase : le sécoisolaricirésinol, les acides oléanolique et ursolique, ainsi que l'acide (9Z,11E)-13-hydroxy-9,11-octadecadiénoïque et le 14-octacosanol.

Bien entendu ces connaissances sont encore insuffisantes et d'autres travaux devront préciser quelles sont les molécules les plus actives et les plus sûres.

Effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur :

Un état inflammatoire chronique de la prostate (prostatite) est souvent retrouvé lors de l'HBP. Cette inflammation favorise la migration de globules blancs qui larguent, entre autres médiateurs, des protéases telle la HLE (Human Leukocyte Elastase).

La prostate est très riche en fibres d'élastine ce qui assure l'élasticité de la glande. Or dans les stades avancés d'HBP, on constate une dégradation de ces fibres et une diminution de l'expression du gène codant pour l'élastine. Ces anomalies étant attribuées à l'effet néfaste de l'HLE.

La HLE est donc un marqueur biochimique sensible et quantitatif qui reflète un état inflammatoire du tractus urogénital et plus spécialement de la prostate chez l'homme. Elle a donc été utilisée comme marqueur d'efficacité lors des essais thérapeutiques concernant la prise en charge de l'HBP. (51)

In vitro, l'emploi d'un extrait de racine d'ortie sur un modèle bovin a déjà démontré ses capacités à inhiber l'action de cette enzyme. (51,70)

En 1994, *Wagner et al.* (75) ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire d'un complexe polysaccharidique extrait de la racine d'ortie sur un œdème traumatique de la patte du rat, avec une diminution de 36% du volume de la patte. Cet effet étant comparable à celui de l'indométacine, mais plus durable (22 heures).

Les auteurs avancent l'hypothèse d'une activation des lymphocytes T ou d'une activation de la voie alternative du complément par les extraits d'ortie. Ce qui était suspecté depuis 1992 par la même équipe qui avait observé une prolifération lymphocytaire in vitro sous extrait de racine d'ortie.

Certains de ces polysaccharides stimuleraient aussi la production de TNF- α impliqué dans la régulation de l'inflammation.

En parallèle, l'équipe de Wagner (75) a étudié le rôle de l'UDA, lectine spécifique de l'ortie. Ils ont conclu que cette molécule a la particularité d'interagir avec des résidus sucrés, de précipiter les carbohydrates, d'agglutiner les érythrocytes et de stimuler les glycoprotéines des récepteurs à la surface des cellules.

L'UDA a aussi la capacité de stimuler la prolifération des lymphocytes T de manière dose dépendante et d'induire la production d'Interferon γ par ces derniers.

Enfin, *Allkanjari et al.* (45) ont démontré que l'acide malique et l'acide caféique contenus dans la racine d'ortie auraient la capacité d'inhiber la COX et la lipoxigénase in vitro et in vivo, témoignant de ce fait de propriétés anti-inflammatoires.

Action antiproliférative :

Les facteurs de croissance (IGF II, EGF, PDGF, NGF, bFGF) et leurs récepteurs impliqués dans le développement de l'HBP font aussi l'objet d'études expérimentales.

In vitro, des cultures de fibroblastes prostatiques de rats sont inhibées de 50 % lorsqu'elles sont exposées à un extrait de racines d'ortie. La même observation a pu être apportée avec des cultures de tissus hyperplasiés prostatiques humains. (70)

Wagner et al. (75) en 1994 ont expérimenté in vitro l'effet antiprolifératif de l'UDA via son interaction avec des facteurs de croissance.

L'UDA a été capable d'inhiber la fixation de l'EGF et du bFGF sur les cellules HeLa, d'inhiber la fixation de l'EGF à la surface de cellules cancéreuses appartenant à la lignée des cancers épidermoïdes humains (exprimant beaucoup les récepteurs à EGF) et d'empêcher l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF.

La N-acetylglucosamine (groupement sucré) spécifique de l'UDA a empêché la fixation de l'EGF sur près de 50% des cellules cancéreuses selon les concentrations, ce qui aura pour conséquence de supprimer le métabolisme cellulaire ainsi que leur croissance.

De plus, d'autres auteurs comme *Sinowatz et al.* par exemple (75) ont découvert des sites de fixation spécifiques à l'UDA à la surface de cellules musculaires lisses et épithéliales, ce qui pourrait expliquer que la fixation de l'UDA sur la membrane de ces cellules musculaires lisses puisse bloquer la croissance stimulée par le bFGF sur les cellules stromales. Cependant, cette interaction devrait être vérifiée avec du tissu prostatique.

Konrad et al (76) en 2000 ont étudié l'effet d'un extrait méthanolique de racine d'ortie sur la prolifération de cellules cancéreuses épithéliales ou stromales prostatiques humaines. Ils ont pu observer une faible inhibition de la croissance des cellules épithéliales, dose-dépendante et temporaire.

Hirano et al. (77) en 1994 ont étudié un autre mode d'inhibition des racines d'ortie sur la croissance cellulaire prostatique.

Sur des cultures de cellules prostatiques humaines hyperplasiques, ils ont démontré une diminution de l'activité des pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, si le tissu était exposé à différents extraits de racine d'ortie. L'altération de cette pompe étant responsable d'une diminution ou inhibition de la croissance cellulaire.

Notamment, les extraits hydrophobes qui contiennent des stéroïdes et des composés phénoliques tels le stigmast-4-en-3-one, le stigmastérol et le campestérol, peuvent inhiber l'activité de la pompe jusqu'à 67 %, inhibition comparable à celle de l'ouabaïne utilisée comme référence. (51,77)

Des extraits de racines mélangés à de l'hexane, de l'éther, de l'acétate d'éthyl et du butanol reproduisent aussi une inhibition allant de 27,6 à 81,5%.

Cet effet a été confirmé chez le chien, où l'on voit une nette diminution de la taille de la prostate après 100 jours d'exposition à des extraits éthanoliques de racine d'ortie. (51,70)

Lichius et Muth (78) ont confirmé en 1997 l'inhibition jusqu'à 51,4% de la croissance prostatique sur un modèle expérimental chez les souris traitées par un extrait méthanolique à 20%. Ils attribuent leurs résultats à l'effet des polysaccharides contenus dans l'extrait. (51,70)

➤ Essais Cliniques chez l'homme :

Chrubasik et al. (70) ont réalisé une méta analyse de 34 essais cliniques effectués sur les 37 dernières années au cours desquelles plus de 40 000 hommes souffrant d'HBP ont été traités par des extraits de racine d'ortie.

Ces études sont colligées dans la figure n° 21 page suivante.

La plupart de ces études sont malheureusement de puissance et de méthodologie faibles, car elles ne possèdent aucun moyen de contrôle de l'efficacité (seules 6 ont été randomisées avec un contrôle placebo) et ont été réalisées en ouvert (connaissance du traitement pour le patient et l'investigateur).

De plus, la plupart d'entre elles ne précisait pas quels étaient les critères d'inclusion des patients dans l'étude ainsi que leur valeur de base.

Cependant, elles apportent toutes (sauf 2 d'entre elles) un faisceau d'arguments qui laisse supposer un effet bénéfique de la racine d'ortie sur les SBAU et les mesures urodynamiques. Cet effet est probable au moins sur le court terme, les études étant la plupart du temps menées sur des périodes assez courtes.

Même si toutes les études ne les ont pas explorés, le nombre d'effets indésirables semble faible, soit 2% des patients traités avec principalement des plaintes sexuelles (impuissance, diminution de la libido) ou gastro-intestinales.

Cela renforce l'idée que l'emploi d'extraits de racine d'ortie paraît donc assez bien toléré, bien que des études sur le long terme soient encore nécessaires.

Figure 21 :

Tableau récapitulatif de la méta analyse de Chrubasik et al. (70)
concernant l'Ortie dans l'indication d'HBP.

Etude	Présentation	Nombre de patients	Critères de jugement	Durée de l'étude	Résultat	Effets indésirables
1 Barsom 1979	Prostatin®	30	VR	3 s	+	3
2 Hallwachs 1981	Bazoton®	54	VR, DU	>5 m	-	NR
3 Schönefeld 1982	Prostamon®	30	VR, nycturie	12 s	-	NR
4 Djulepa 1982	Bazoton®	105	VR	3 m à 2 a	+	NR
5 Djulepa 1983	Bazoton®	12	VR	> 4 a	+	NR
6 Tosch 1983	Bazoton®	5620	VR	3 -4 m	+	216
7 Stahl 1984	Bazoton®	4051	Nycturie, FM	10 s	+	NR
8 Vontobel 1985	Bazoton®	25 vs 25 P	VM, Dmax	9 s	+	3
9 Vandierendouck 1986	Simic® Bazoton®	111	Nycturies, FM	10 s	O > P	7
10 Dathe 1987	Bazoton®	35 vs 37 P	Dmax, VR	6-8 s	+	0
11 Brandsädtter 1987	Urticaplus®	149	VR, DU	10 s	+	2
12 Maar 1987	Bazoton®	39	DU, VR	> 6 m	+	NR
13 Romics 1987	Bazoton ®	50	DUm, VR	3,5 m	+	NR
14 Sonnenschein 1987	Urticaplus®	4551	DU, SBAU	12 s	+	44
15 Bauer 1988	Bazoton®	253	VR, VP	12 s	+	NR
16 Frick 1987	Bazoton®	8	VP, SBAU	12 s	+	NR
17 Friesen 1988	Bazoton®	4480	DU, SBAU	24 s	+	49
18 Feiber 1992	Bazoton®	26 vs 16 C	VP, VR etc.	4 à 24 s	O > C	NR
19 Goetz 1989	Study medication	10	VP, VR, SBAU	2 m	+	0
20 Belaiche 1991	Study medication	67	Nycturie, VR SBAU	6 m	+	0
21 Kanoldt 1991	Bazoton®	6165	Dmax, VR	6 m	+	128
22 Kanoldt 1992	Bazoton®	6254	VP, VR etc.	3 à 6m	+	128
23 Fischer 1992	Bazoton®	20 vs 20 P	DUm, SBAU	7 m	O > P	1
24 Romics 1992	Bazoton N®	50	DUm, VR VP, VR etc.	16 s	Pas de différence	3
25 Von Thiel 1994	Bazoton Uno®	5097	IPSS, D max , SBAU	3 m	+	46
26 Kaldewey 1995	UrticaPlus®	1319	DU, SBAU	> 6 m	+	13
27 Engelmann 1996 a	Bazoton Uno®	47 vs 47 P	IPSS Dmax SBAU	24 s	O > P	5

28 Engelmann 1996 b	BazotonUno® Bazoton N®	58 61	IPSS ,DMax SBAU	3 m	Pas de différenc e	10
29 Engelmann 1996 a,b	Bazoton Liquidium®	20 vs 21 P	IPSS, Dmax SBAU	3 m	O > P	1
30 Nennstiel 1996	Urtica APS®	462	Dmax, VR, SBAU	12 s	+	8
31 Radavicus 1996	Prostaherb N®	52	VR, SBAU	> 24 s	+	1
32 Wegener 2004	Prosta Truw®	525	IPSS, VR	12 s		2
33 Schneider 2004	BazotonUno®	124 vs 122 P	IPSS, Dmax	1 a	O > P	29
34 Safarinejad 2005	Urtidin®	287 vs 271 P	IPSS, Dmax SBAU	6 m	O > P	NR

O : ortie, C : contrôle, P : placebo, s : semaine, m : mois, a : année, SBAU : signes du bas appareil urinaire, IPSS : score de qualité de vie, VR volume résiduel urinaire, DU : débit urinaire, FM : fréquence mictionnelle, Dmax : débit urinaire maximum, DUm : Débit urinaire moyen, VP : volume prostatique, NR : non renseigné, + : amélioration sur le temps de l'étude, - : absence d'amélioration sur le temps de l'étude.

Les études les plus récentes seront détaillées :

Schneider et al.(79) ont coordonné en 2004 une étude multicentrique randomisée en double aveugle avec un groupe contrôle placebo chez 246 patients souffrant d'HBP légère à modérée.

L'extrait sec de racines d'ortie testé était dosé à 459 mg par comprimé et connu sous le nom de spécialité Bazoton®-uno.

Au cours du premier mois, tous les patients prenaient un comprimé par jour de placebo. Puis l'essai débuta pour 52 semaines avec 124 patients sous Bazoton®-uno à raison de 1 comprimé 1X/jour et 122 patients sous placebo à la même posologie.

Les visites de contrôle étaient effectuées à la 4^{ème}, 12^{ème}, 24^{ème}, 36^{ème} et 52^{ème} semaine.

A la suite de cette année de traitement, 114 patients sous Bazoton®-uno et 112 sous placebo étaient évaluable. Les auteurs purent observer une diminution significative du score IPSS de 5,7 points (18,7 à 13) soit de 31% dans le groupe traité contre 4,7 points (18,5 à 13,8) soit 25% dans le groupe placebo, et une différence significative d'efficacité.

Concernant le Dmax et le VR, les deux furent améliorés dans chacun des groupes de manière significative mais sans aucune différence significative cependant, respectivement 3ml/s (25%) pour le groupe traité et 2,9ml/s (15%) pour le groupe placebo et -15,5 ml pour le groupe traité contre -19 ml pour le groupe placebo.

Le score QoL était diminué chez plus de 60% des patients pour les deux groupes, sans différence significative entre chaque groupe.

Le profil de tolérance était bon pour les deux groupes quoique légèrement meilleur dans le groupe Bazoton®-uno notamment pour la survenue d'infections urinaires.

Les auteurs concluent quant à une efficacité de l'extrait de racines d'ortie bien que tous les paramètres mesurés ne soient pas significativement différents du groupe contrôle. De plus ils rassurent sur l'emploi de la plante à la vue du profil de tolérance très bon de cette dernière.

Safarinejad et al. (80) ont mené en 2005 une étude prospective sur 620 patients, randomisée, en double aveugle, avec un croisement partiel sur 6 mois, pour comparer l'efficacité de l'ortie dioïque vs placebo.

Les critères de jugement étaient : Le score IPSS, le Dmax, le VR, le taux de PSA, le taux de testostérone ainsi que la taille de la prostate.

La posologie d'extrait d'ortie était de 120 mg 3 fois par jour.

À la fin de l'essai de 6 mois, l'extrait d'ortie a été administré au groupe placebo pour une nouvelle période de 18 mois.

Au final, 558 patients ont été analysés.

Le groupe traité par extrait d'ortie a déclaré une amélioration des SBAU chez 81 % vs 16 % dans le groupe placebo. Leur score IPSS a diminué de 40% environ (19,8 à 11,8) alors que celui du groupe placebo n'a diminué que de 9 %.

Le VR est franchement abaissé (73 ml à 36 ml) dans le groupe traité alors qu'il n'est pas modifié dans le groupe placebo.

De même, le Dmax du groupe traité s'est amélioré de 8,2 ml/s (+77%) vs 3,4 ml/s (+31%) dans le groupe placebo.

Les taux de PSA et de T sont inchangés dans les deux groupes.

Un changement modeste non significatif dans le VP mesuré par échographie transrectale a été rapporté dans le groupe traité (40 ml vs 36,6 ml) alors qu'aucune modification n'a été observée dans le groupe placebo.

Après 18 mois d'étude, seuls les patients ayant continué le traitement ont vu une stabilité dans leurs effets bénéfiques. Et ceux initialement sous placebo ont amélioré toutes leurs variables de la même ampleur que les autres.

Aucun effet indésirable n'a été remarqué.

Les auteurs concluent à l'efficacité de l'ortie sur les symptômes de l'HBP sur le long terme.

Ghorbanibirgani et al.(22) ont réalisé en 2013 un essai clinique en double aveugle, randomisé vs placebo, chez 100 patients atteints d'HBP afin d'évaluer l'efficacité de l'ortie brûlante.

Cohorte de patients âgés entre 40 et 80 ans, sans aucune complication spécifique de l'HBP.

Les patients ont été divisés en deux groupes égaux. Le premier a reçu 600 mg de placebo X 2/jour et le second 600 mg d'ortie X 2/jour sur une période de 8 semaines.

Evaluation clinique avec un score analogue à l'IPSS (AUA) au départ puis chaque semaine.

Le groupe ortie a eu une diminution significative de la moyenne de l'AUA au cours du traitement (26,5 à 21,2) alors que le score du groupe placebo est resté à 27,8.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté par les patients durant l'étude.

Les auteurs concluent que l'ortie a un meilleur effet que le placebo pour améliorer les symptômes de l'HBP. Ils recommandent l'ortie car son efficacité et les faibles effets secondaires favoriseront l'acceptation du traitement.

➤ Conclusion :

De multiples preuves expérimentales existent pour attribuer à des composants chimiques extraits de l'ortie dioïque la capacité d'inhiber certains processus physiopathologiques de l'HBP.

De multiples essais cliniques plus ou moins puissants démontrent une efficacité sur les symptômes de l'HBP notamment les SBAU et aussi sur les capacités urodynamiques. Pour l'instant, ces bénéfices sont observés sur des patients non compliqués au stade précoce ou modéré de l'HBP.

Néanmoins, l'efficacité sur la croissance cellulaire et le volume prostatique ouvre aussi des espoirs sur l'utilisation de l'ortie à des stades plus évolués ou en prévention de l'HBP.

Les posologies actuellement conseillées dans l'HBP sont de 4 à 6 g de racine en infusion ou de l'équivalence sous forme d'extraits. Les spécialités pharmaceutiques actuelles retrouvées en France (racines d'ortie du laboratoire Elusanes ou encore Arkogélules) ou les monopréparations d'extraits secs retrouvées en Allemagne (Bazoton®-uno, Prostaforton®, Utk Uno®) renferment une quantité équivalente d'extraits secs correspondant à une teneur en drogue située entre 1 et 4,8 grammes, d'où les posologies variables. (45)

La bonne tolérance des extraits d'ortie semble probable. En effet, les rares effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux bénins, des éruptions cutanées et enfin des troubles sexuels. On a rapporté aussi des cas de contractions utérines chez les femmes enceintes (sources FDA).

Dans la totalité des essais cliniques, le taux d'abandon était quasiment nul et dans les parties facultatives des essais quasiment tous les patients désiraient poursuivre le traitement après la fin de l'étude.

Les interactions avec d'autres traitements sont pour l'instant inconnues, mais aucune alerte n'a pour l'instant été relevée. La partie aérienne de l'ortie contenant de la vitamine K (pas de donnée pour la racine), on conseillera une surveillance régulière de l'INR chez les patients sous AVK. (65)

Toutefois, de nombreuses questions demeurent et justifient la poursuite d'études complémentaires sur l'ortie seule.

En effet, on ne connaît pas exactement les composants qu'il faudrait éventuellement privilégier, ni la posologie exacte de l'extrait (selon le type) ou des composants sélectionnés, ni les durées de traitement qui sont utiles.

Cela pose aussi la question de la standardisation des extraits. Chaque étude et chaque laboratoire producteur d'extrait d'ortie n'applique pas les mêmes procédés d'extraction, ni ne recommande les mêmes posologies, ce qui rend plus difficile l'homogénéisation des résultats et ralentira à coup sûr la reconnaissance de ces produits.

Par ailleurs, des études de tolérance doivent être entreprises pour vérifier l'innocuité de ce traitement sur le long terme.

On ne sait si les recherches iront dans ce sens, les travaux récents semblent plutôt s'orienter vers l'étude des associations phytothérapeutiques synergiques (ortie + palmier nain, ortie + prunier d'Afrique, etc...), plutôt que dans le renforcement de la connaissance dans chaque plante prise isolément.

V- La Courge

➤ Description :

La courge connue en France sous le nom de courge pépon, de courgette, de pépon, de gourde possède aussi divers synonymes le giraumont, la citrouille iroquoise, la citrouille de Saint jean ou la cougourdette.

Elle appartient à l'ordre des Cucurbitales, à la famille des Cucurbitaceae, au genre des Cucurbita L. et à l'espèce *Cucurbita pepo* L.

Cette espèce regroupe plusieurs sous espèces (*C.pepo ssp.pepo*, *C.pepo var.styriaca* etc.) et se divise en six variétés qui diffèrent par la couleur de leur fruit (82) et dont les représentants sont de nombreuses courges notamment la Styrienne et la Lady Godiva, les courgettes, la citrouille vraie, le pâtisson...(82)

Ce sont des plantes natives d'Amérique (45), des fouilles archéologiques ont permis d'attester que les Mexicains les cultivaient il y a 8 000 ou 10 000 ans.

De nos jours, elles sont cultivées en Asie, Europe et en Amérique (83) dès lors que le climat est chaud ou tempéré et elles poussent même à l'état sauvage en Afrique. (82)

Les courges sont cultivées en Autriche, Hongrie et au Mexique pour leurs pépins. (82).

C'est une plante herbacée annuelle (82) dont les longues tiges rampantes se terminent par de grandes fleurs jaunes. Ses feuilles sont divisées en 5 lobes plus ou moins distincts et sont couvertes de poils raides. Le fruit est une baie globuleuse, souvent volumineuse, renfermant une chair dans laquelle les graines sont mélangées à la pulpe.

La graine est aplatie et ovoïde, de couleur blanche à verdâtre et se termine par un goulot à l'une de ses extrémités.

Figure 22 :

Différents représentants de l'espèce Cucurbita pepo L



Figure 23 :

Graines de courge



➤ Utilisation traditionnelle :

Usage Alimentaire :

Les différents représentants de cette espèce sont principalement utilisés pour la consommation de leur chair dont le goût peut être très variable.

De plus, les graines une fois décortiquées sont également comestibles, aussi bien crues, séchées (le plus souvent) que grillées. Elles peuvent être mangées entières ou moulues pour être ajoutées à d'autres aliments tels que le pain, les salades, et la pâtisserie. Les graines commercialisées peuvent donc être issues de 5 *cucurbitae* différentes. (82)

Ces graines renferment une substance oléagineuse qui, une fois extraite, donne une huile verte foncée encore appelée l'or vert, au goût de noix grillée et de saveur sucrée. Cette huile est utilisée comme condiment froid (84) pour accompagner des salades de légumes, les purées ou encore du pain. Elle peut être légèrement réchauffée à la poêle pour accompagner une omelette, cependant la température de cuisson ne doit pas être trop élevée, l'huile pouvant rancir en raison de sa forte teneur en acide gras.

L'huile est obtenue le plus souvent à partir des pépins des courges Styriennes (85) ou de la Lady Godiva qui ont la particularité de contenir une forte teneur en huile et sont dépourvues d'écaille enveloppante (suite à des mutations géniques naturelles) rendant le processus d'obtention de l'huile encore plus facile.

Les graines doivent être récoltées en octobre, lavées, séchées, broyées, torréfiées 60 min à 100 °C puis malaxées. La substance obtenue sera pressée à très haute pression, délivrant l'huile qui sera directement conservée dans des flacons en verre opaque (17). Il faut 2,5 kg de pépins pour faire un litre d'huile soit environ 30 à 35 courges.

Une seconde pression du reste de la pulpe est possible, cependant l'huile ne sera pas d'aussi bonne qualité.

La température de torréfaction a son importance. Plus elle est élevée, plus les arômes caractéristiques de l'huile ressortiront. A l'inverse, une température élevée peut dégrader certains composants thermolabiles détenteurs de vertus médicales. (84)

La région de Styrie en Autriche est l'un des premiers producteurs, fournissant une huile reconnue par la commission de l'Union Européenne, lui conférant une appellation protégée et contrôlée (84). La Hongrie et la Slovaquie sont deux gros producteurs également.

Utilisation Thérapeutique :

Les graines sont connues pour leurs propriétés antihelminthique (ténia et oxyures) et antichistosomiale (82) soit sous forme d'extraits secs, soit consommées directement (20 à 50 grammes de graines moulues/ jour mélangées à du miel ou du lait) (82,86). Cette propriété est due à l'action de la cucurbitine.

Les graines de *Cucurbita pepo* sont aussi utilisées depuis longtemps en médecine traditionnelle (Allemagne, Autriche, Caraïbes) sous forme de compléments alimentaires pour leurs vertus antioxydantes et anti-inflammatoires, améliorant les SBAU de l'HBP (82). Elles sont aussi utilisées pour prévenir la formation de caries dentaires.

Plus spécifiquement, les extraits de graines de *Cucurbita pepo* ont aussi démontré une utilité lors des problèmes d'incontinence urinaire ou d'hyperactivité vésicale. (83)

Les graines sont inscrites à la Pharmacopée française 10^{ème} édition liste A. (86)

Divers :

Les fruits, notamment ceux de la citrouille, sont transformés en lanterne « Jack-O'-Lantern » lors de la fête d'Halloween.

➤ Composition chimique :

Les composés chimiques utiles des graines de courges sont les mêmes d'une espèce à l'autre, seule la teneur varie. On retrouve ainsi : (45, 82,83,84,87)

- des vitamines liposolubles : α -tocophérol et γ -tocophérol, et leurs isomères en quantité moindre, le γ -tocotriénol et l' α -tocotriénol (*instabilité de l' α -tocotriénol lors du processus de grillage*) et de la vitamine A
- des oligoéléments : sélénium, zinc, manganèse, magnésium, potassium, calcium, cuivre.
- des caroténoïdes : zéaxanthine, lutéine, β -carotène.
- des protéines : albumine, globuline.
- des acides carboniques : acide oxycérotinique, acide abscissinique.
- des acides gras polyinsaturés : acide palmitique, acide stéarique, acide oléique (15 à 48%) et acide linoléique (35 à 68 %) qui représentent à eux quatre 98 % des acides gras présents dans l'huile des graines. Les autres sont à l'état de trace : acide myristique par ex.
- des acides aminés non essentiels : la cucurbitine, la citrulline, l'éthylasparagine.
- des $\Delta 5$ - $\Delta 7$ - $\Delta 8$ phytostérols : Les $\Delta 7$ -sterols (avénastérol and spinastérol) largement présents ont une similarité structurale avec la DHT, responsable de l'activité thérapeutique.

Cependant le rôle thérapeutique individuel de chacune de ces substances n'est pas encore établi.

➤ Mécanismes d'action :

Action inhibitrice de la croissance prostatique :

Chez les rats atteints d'HBP expérimentale, on observe une diminution significative du poids de la prostate, dose dépendante, chez ceux qui ont eu une alimentation enrichie de graines de courge en comparaison de ceux qui n'en n'ont pas eu. (83,88)

Cet effet est confirmé par les travaux de *Gossell-Williams et al.* (89) datant de 2006.

Une HBP expérimentale a été induite par de la testostérone sur des rats. Un groupe de rats a reçu un régime enrichi en huile de pépins de courge, pas l'autre.

Les rats sacrifiés ayant mangé de l'huile de pépins de courge n'avaient pas d'augmentation du ratio poids de prostate (PP)/poids total (PT), contrairement au groupe qui n'en avait pas reçu.

Tsai et al. (90) ont eux aussi étudié l'effet de l'huile de pépins de courge sur une HBP expérimentale provoquée chez le rat par une association testostérone + prazosine (T+P). Les critères étudiés étaient : l'histologie prostatique, le PP/PT et la quantité de protéines dans les tissus.

Les rats du groupe contrôle n'avaient pas de modification.

Les rats recevant T+P avaient une hyperplasie histologique plus élevée, un rapport PP/PT et un taux de protéines plus élevés que les rats ayant consommé de l'huile de pépins de courge.

Cela confirme les études précédentes indiquant la capacité des graines de courge à bloquer la croissance prostatique induite, ainsi que la synthèse protéique associée.

De plus une activité antiproliférative a été démontrée in vitro sur des cellules cancéreuses, cette action étant non dépendante des récepteurs aux hormones stéroïdes. Les médiateurs de cette action ne sont pas encore isolés. (85)

Action anti-inflammatoire :

L'inflammation chronique de la prostate est une composante perpétuelle de l'HBP, responsable des SBAU.

En 1994, *Fahim et al.* (91) ont comparé l'efficacité clinique et biologique de l'huile de pépins de courge à celle de l'indométacine sur des rats chez qui une arthrite de la patte avait été provoquée par une injection d'adjuvant de Freund (substrat lipidique favorisant l'inflammation et l'immunité).

Biologiquement, l'inflammation se caractérisait par la libération de superoxydes et de radicaux libres, qui altérèrent l'équilibre de nombreux paramètres biochimiques tels le glutathion sanguin, l'activité sérique de la N-acétyl- β -D-glucosaminidase et les taux plasmatiques de certaines protéines comme l'albumine. Le volume de la patte était mesuré aussi.

L'administration de l'huile de pépin de courge a été capable de corriger ces perturbations biologiques presque aussi bien que l'indométacine. Cliniquement, l'œdème expérimental de la patte du rat avait diminué de 44 %.

Les auteurs ont postulé que cet effet anti-inflammatoire pouvait être lié à la forte teneur en acide gras insaturés, comme l'acide linoléique, qui pouvaient rentrer en compétition avec l'acide arachidonique, diminuant ainsi la production de ses dérivés comme les prostaglandines E2.

Damiano et al. (83) dans leur revue confirment cette action anti-inflammatoire par la capacité des graines de courge à modifier les concentrations de tryptophane et de néoptérine, deux voies chimiques activées par l'interféron- γ .

Xanthopoulou et al. (92) confirment dans leurs travaux l'effet anti-radicalaire des extraits de graines de courge et aussi leur effet anti-inflammatoire, notamment par l'inhibition de la peroxydation lipidique induite par la lipo-oxygénase.

Les caroténoïdes, le tocophérol et ses dérivés, ainsi que le sélénium pourraient aussi être actifs du fait de leur action contre le stress oxydatif. (84)

Action anti-androgénique :

Les stérols issus de pépins de courge (notamment le Δ^7 -sterol) ajoutés à des cultures de fibroblastes prostatiques humains sont capables de bloquer la fixation de la DHT à son récepteur androgénique (vérification par mesure des taux de fixation) (82,83). Ce mécanisme serait lié à la communauté

structurale du Δ^7 -stérol avec la DHT qui devient alors capable de rentrer en compétition sur la fixation. (84)

En 2003, *Schmidlin et Kreuter* (93) dans leurs études expérimentales mesurent qu'un extrait de graine de courge dosé à 10mg/ml a la capacité d'inhiber 50 % de l'activité de l'aromatase et 90% de celle la 5 α -réductase type II sur des isolats de cultures cellulaires humaines ou animales in vivo. Ce même extrait dosé à 100 mg/kg réduit le poids de la prostate de 31% lors de l'étude in vivo.

Action sur le système urinaire :

Zhang et al. (94) observent en 1994 que l'huile de pépin de courge administrée par voie orale à des lapins permettait de diminuer leurs pressions vésicale et urétrale en augmentant la compliance vésicale. Cette démonstration confirmant le rôle bénéfique des graines de courge utilisées en Médecine traditionnelle lors des symptômes irritatifs de la vessie.

Cet effet bénéfique est aussi rappelé dans la méta-analyse de *Damiano et al.* (83) notamment par l'observation de la diminution de la pression intra-vésicale et de l'augmentation du volume vésical ainsi que de l'espacement des mictions chez le rat, suite à la consommation de graines de courge. Cette action étant corrélée à la présence arginine dans les graines qui pourrait moduler la production de NO relaxant via la voie NO/arginine.

➤ Essais cliniques chez l'homme :

En 1991, *Hamvas et al.* (95) ont effectué l'un des premiers tests cliniques de l'efficacité de la graine de courge sur 60 patients présentant une HBP de légère à modérée.

Ils ont utilisé une spécialité à base d'huile de pépins de courge, le PEPONEN®, administrée à raison de 2 capsules X 3/jour le premier mois, puis d'1 capsule X 3 /jour les 9 mois suivants.

Les patients étaient séparés en 2 groupes ; le premier à symptomatologie légère (n=36), le second à symptomatologie modérée (n= 24).

Les paramètres étudiés étaient les modifications du bilan urodynamique (Débit moyen, Dmax, VR et le délai d'apparition de la miction) ainsi que la perception des symptômes par le patient.

Les mesures ont été effectuées au 4^{ème}, 7^{ème} et au 10^{ème} mois.

A la fin de l'essai, le Débit moyen était augmenté de 31,6 % dans le groupe léger (12,5 vs 9,5 ml/s) et aussi dans le groupe modéré de 33,7 % (11,5 vs 8,6 ml/s) et le Dmax était porté à 18 ml/s et 15,5 ml/s respectivement.

Le VR était diminué dans les 2 groupes.

Le délai d'apparition de la miction est inchangé pour le groupe léger et diminué de 6s pour le second modéré (6 vs 12 s).

31 des 36 patients du groupe léger ont eu un confort amélioré tant sur le ressenti de la douleur (1 douleur résiduelle), que sur le ressenti d'une pollakiurie diurne (5 vs 22) ou nocturne (8 vs 18).

17 des 24 patients du groupe modéré ont eu un confort amélioré tant sur le ressenti de la douleur (4 douleurs résiduelles), que sur le ressenti d'une pollakiurie diurne (4 vs 18) ou nocturne (5 vs 22).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Tous groupes confondus, plus de la moitié des patients considèrent la thérapie par PEPONEN ® comme très bonne et seulement 10 patients ne trouvent aucun bénéfice par rapport à leurs anciens traitements.

Les auteurs concluent à l'intérêt des pépins de courge dans la prise en charge de l'HBP avec des symptômes légers.

En 2000, *Friederich et al.* (96) ont réalisé une étude multicentrique sur 2 245 patients déclarant une HBP légère (43%) à modéré (52%) dont le but était d'évaluer la spécialité ProstaFink Forte® 500mg (extrait de *C. pepo var styriaca*).

Les patients recevaient leur traitement pendant 12 semaines et étaient évalués avant et au terme de l'étude. Les critères retenus étaient les scores IPSS et QoL, les fréquences de miction diurnes et nocturnes.

En fin de traitement, l'IPSS diminuait de 18,6 à 10,9 (soit 41%) et le QoL de 3,4 à 1,8 (soit 46%).

Le nombre de mictions diurnes diminuaient de 6,8 à 5 (réduction de 25%) et les nocturnes de 2,3 à 0,9 (réduction de 60%).

La dysurie est améliorée pour plus de 50% des patients, notamment la sensation de brûlure mictionnelle.

22 patients (1% de l'effectif) ont déploré des désordres intestinaux, des nausées, des brûlures d'estomac et des réactions allergiques.

100 patients (4,5% de l'effectif) ont arrêté le traitement, 47 du fait d'une efficacité insuffisante, 10 à l'inverse pour normalisation des symptômes, 9 pour mauvaise tolérance et le reste pour pathologies intercurrentes.

Les auteurs concluent à l'utilité des extraits de graines de courge en alternative thérapeutique pour la prise en charge d'HBP légère à modérée chez les patients sans complication.

Dans leur méta-analyse *Damiano et al.* (83) rapportent une étude supplémentaire.

En 2000, *Bach et al.* ont publié un essai randomisé en double aveugle avec un groupe contrôle évaluant l'efficacité d'un extrait éthanolique de pépins de courge sur 476 patients souffrant d'HBP légère à modérée. Le groupe traité recevait 500 mg X 2/jour d'extrait versus 500 mg X 2 /jour de Placebo, les deux pendant 12 mois.

Les critères de jugement enregistrés au 1^{er}, 3^{ème}, 5^{ème}, 9^{ème} et 12^{ème} mois incluaient les scores IPSS (une diminution de 5 points était considérée comme une réponse positive) et QoL, et des indices urodynamiques.

Bien que la réponse positive ait été importante pour le groupe placebo (54% de la population), elle l'était encore plus pour le groupe testant les pépins de courge (65%), la différence étant jugée statistiquement significative.

Le score IPSS a réduit de manière significative de 6,7 points (17,6 à 10,9) dans le groupe traité versus 5,5 points (17,7 à 12,2) dans le groupe placebo.

Les autres paramètres ne changeaient pas de façon significative avec le placebo.

Cet essai était donc en faveur d'une efficacité thérapeutique des graines de courge en comparaison avec le placebo.

Hong et al. (97) ont réalisé en 2009 un essai randomisé de 12 mois en double aveugle avec un groupe placebo versus traitement chez 47 patients souffrant d'HBP non compliquée dont l'IPSS était ≥ 8 , sans autre traitement.

Les patients étaient répartis en 4 groupes :

- A recevant le placebo 320 mg/j (amidon de patate douce)
- B recevant 320 mg/ j d'huile de pépin de courge
- C recevant 320 mg/ j d'huile de palmier nain
- D recevant 320 mg d'huile de pépins de courge + 320 mg d'huile de palmier nain/jour.

Un contrôle était réalisé tous les 3 mois. Les critères d'observation étaient le score IPSS, le score QoL, le taux de PSA, le Volume Prostatique (VP) et le Dmax.

Dès le 3^{ème} mois et tout le long de l'étude, l'IPSS des groupes B, C et D a diminué de manière significative. Celui du groupe B a diminué à la fin de l'essai de 58% (20,7 à 12,7), celui du groupe C a diminué de 50,3% (18,3 à 9,1) et celui du groupe D de 75,3% (19,0 à 4,7). Le groupe A placebo a connu une diminution de 39% (15,4 à 9,4).

Le score QoL a été amélioré de manière significative en 12 mois pour les 3 groupes B, C et D. La diminution est de 40,5 % pour le groupe B, de 38,9 % pour le groupe C et de 57,9% pour le groupe D.

Seul le groupe D a vu son taux de PSA diminuer de manière significative de 1,2 ng/ml à 0,7 ng/ml après 12 mois de traitement soit une réduction de 41,7%.

Aucun changement significatif du VP n'a été enregistré dans aucun des groupes.

En fin d'étude, le Dmax a diminué pour le groupe placebo, ce qui est en accord avec la dégradation des symptômes urinaires, alors qu'il a augmenté pour le groupe B (15%) et pour le groupe C (51%). Cependant, aucune modification n'a été constatée pour le groupe D.

Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

Les auteurs concluent que les symptômes sont améliorés par le traitement, mais que la combinaison des 2 plantes n'a pas été synergique dans leur étude.

Vahlensieck et al. (98) en 2015 ont réalisé une étude randomisée sur 12 mois, partiellement en double aveugle, incluant 1431 patients avec 1 groupe placebo et 2 groupes traités, afin d'évaluer l'efficacité des graines de courge chez des hommes souffrant de symptômes urinaires en rapport avec une HBP depuis au moins 6 mois et vierge de traitement.

Les hommes inclus avaient une HBP légère à modérée (stades I à II de Alken).

Le groupe placebo recevait le placebo X 2/jour, un autre groupe recevait 5g de graines de courge X 2/ jour et le dernier groupe recevait 1 capsule X 2/jour d'extrait éthanolique de graines de courge (GRANU FINK FORTE ® capsule 500 mg).

Les visites de contrôle étaient réalisées au 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème} et 12^{ème} mois.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient entre autres la réponse thérapeutique positive (acceptée si diminution de l'IPSS d'au moins 5 points de sa valeur de départ), le score de QoL, le nombre de mictions nocturnes, ainsi que la tolérance.

L'IPSS a été amélioré de 5,4 pour le groupe traité par des graines (15,9 vs 11,4) de 4,2 (15,8 vs 11,4) pour le groupe traité par l'extrait de graines et de 4 (16,1 vs 11,7) pour le groupe Placebo.

Tous les symptômes individuels de l'IPSS ont été améliorés.

La diminution de nombre de mictions nocturnes a été plus importante dans le Groupe graines (diminution moyenne de 1 miction) vs 0,9 pour le Groupe Extrait de courge et 0,8 pour le Groupe Placebo.

L'amélioration de la qualité de vie a été plus importante pour les groupes traités par graines et extraits (+36,0% et +33,4%) que pour le groupe placebo (+29,2%).

A l'inverse, 10% des patients traités par les graines ont rapporté une dégradation de leurs symptômes versus 15,3% des patients prenant l'extrait et 19,7% des patients placebo.

Le Dmax a été augmenté de 43,75 % dans le Groupe graines, de 40% et 35,7% pour les 2 autres groupes. Aucun changement significatif sur le taux de PSA, le volume et la taille de la prostate n'a été observé.

Seuls 5 effets indésirables de nature gastro-intestinale imputables à la courge ont été relevés (nausées, diarrhées, vomissements).

En conclusion, les auteurs recommandent les pépins de courge ou leurs extraits pour la prise en charge de l'HBP légère à modérée du fait de leur faible efficacité sur la qualité de vie, les paramètres urodynamiques et leur bonne tolérance.

➤ Conclusion :

L'utilisation des extraits ou d'huile de pépins de courge démontre un bénéfice thérapeutique supérieur au placebo dans la prise en charge de l'HBP légère à modérée.

Au cours des différents essais cliniques réalisés jusqu'à ce jour, la symptomatologie se voit améliorée, en particulier la dysurie et les pollakiuries diurnes et nocturnes, optimisant ainsi la qualité de vie du patient.

De plus, ces graines semblent avoir un effet favorable sur le bilan urodynamique en permettant une amélioration du débit urinaire maximal.

Leur efficacité clinique peut être expliquée par leur pouvoir anti-inflammatoire, antiprolifératif et une interaction avec le système androgénique.

Sur l'ensemble des essais réalisés, la tolérance des produits à base de pépins de courge est excellente, ceux-ci n'occasionnant que des désordres gastro-intestinaux rares et mineurs, sans altération des fonctions sexuelles, ce qui améliore l'acceptation de ces produits.

Des études restent cependant nécessaires pour préciser encore mieux les mécanismes d'actions pharmacologiques des graines de courges. De même, des progrès doivent être réalisés pour améliorer les processus d'extraction, tenter de standardiser les principes actifs afin d'harmoniser les essais à venir.

Les travaux cliniques actuellement disponibles ouvrent la porte à l'utilisation phytothérapique des graines de courge, travaux devant être encore étendus pour préciser l'intérêt sur le long cours en terme d'efficacité et de tolérance et en comparaison avec d'autres produits de phytothérapie ou de médicaments d'allopathie.

Quelques extraits liquides ou secs ainsi que de l'huile de graine de courge sont disponibles dans des spécialités pharmaceutiques disponibles en France (graines de courge du laboratoire Elusanes, huile de pépins de courge du laboratoire Arkogélules) ou en Allemagne, avec le ProstaFink®forte (500 mg d'extrait). (86)

VI – Les Epilobes

➤ Description :

Les épilobes regroupent environ 200 espèces disséminées sur tous les continents.

Elles appartiennent à la famille des Onagracées et sont divisées en 2 genres ; le genre *Epilobium* et le genre *Chamerion*.

- Le genre *Epilobium* regroupe la majeure partie des espèces qui sont dites à petites fleurs actinomorphes, dont les principaux représentants sont *Epilobium parviflorum*, *Epilobium montanum*, *Epilobium roseum*.
- Le genre *Chamerion* compte 8 espèces, dites à grandes fleurs zygomorphes, dont la plus connue est *Chamerion angustifolium* ou *Epilobium angustifolium*, communément appelée le Laurier de Saint Antoine. (99)

En Europe, on trouve 26 espèces qui poussent en colonies notamment sur des brulis, d'où leur nom anglais générique « fireweed », utilisé largement pour chaque espèce (99,100)

Ce sont des plantes herbacées sauvages et vivaces pouvant s'ériger jusqu'à 1m. Elles arborent des grandes fleurs roses pourpres se regroupant sous forme de grappes. Les feuilles sont éparses, entières et lancéolées. (101)

Toutes les espèces sont semblables mais des hybridations inter-espèces sont possibles, compliquant le travail d'identification des botanistes, qui utilisent alors des analyses anatomiques macroscopiques et microscopiques (raphides et trichomes) complexes, voire même des procédés chimiques (méthode de CCM). (99)

Figure 24 :

Epilobium angustifolium sauvages



Figure 25 :

Epilobium grandifolium et *parviflorum*



➤ Utilisation traditionnelle :

Utilisation Thérapeutique :

Les indiens natifs d'Amérique employaient leurs racines en infusion pour soigner les infections ou inflammations du tractus digestif, telles les dysenteries, les diarrhées, les hémorragies intestinales. Ils utilisaient aussi leurs parties aériennes en infusion pour le traitement de la toux, de la fièvre et des douleurs (99). De plus, ils l'appliquaient sous forme de cataplasmes pour l'antisepsie des plaies infectées cutanéomuqueuses, pour les gonflements, les piqûres d'insectes et les douleurs arthrosiques ou musculaires.

Utilisation poursuivie au 19^{ième} siècle par certains herboristes américains du fait des pouvoirs astringent, émollient et adoucissant de ces plantes. (99)

En Europe centrale, les infusions des parties aériennes d'épilobes fraîches ou fermentées sont très célèbres, surtout en Russie où elles sont consommées sous le nom de thé d'Ivan, thé de Kapor ou de thé Russe dans le but de soulager les ulcères digestifs et les troubles du sommeil. (102)

En Chine, l'épilobe était administrée lors du molimen cataménial ou d'hémorragies utérines du post-partum. (102)

Concernant l'HBP, l'emploi de l'épilobe est recommandé depuis plusieurs décennies par de nombreux herboristes, notamment la célèbre herboriste autrichienne Maria Treben, qui préconisait l'usage des épilobes *parviflorum*, *roseum* ou *montanum* en infusion pour soulager les pathologies rénales, vésicales et prostatiques (adénome et prostatites) et les SBAU associés. Son expérience personnelle fait désormais école. (99)

Les drogues d'épilobes ne sont pas inscrites à la Pharmacopée Française.

Celles que l'on trouve en France viennent d'Europe centrale, où elles sont récoltées à l'état sauvage et importées de quelques pays balkaniques. (86)

Pour l'HBP, il est recommandé d'utiliser 1,5 à 2 g de parties aériennes finement coupées, sur lesquelles on verse de l'eau bouillante et on laisse infuser 10 minutes le mélange, qui sera filtré et bu.

➤ Composition chimique :

La réputation de l'utilisation traditionnelle de l'épilobe dans l'HBP à des stades légers a motivé de nombreux scientifiques à focaliser leurs recherches sur l'identification des composants actifs et leurs modes d'action. (101)

Les études ayant porté (45,99,101) sur les 2 genres *Epilobium* et *Chamerion* ont mis en évidence des mixtures de composants avec des proportions propres à chaque espèce.

Toutes contiennent une forte teneur en polyphénols, incluant ;

- Des flavonoïdes : myricétine, isoquercétine, quercétine, kaempférol avec des variations.

E. angustifolium contient par exemple majoritairement de la quercétine-3-O- β -D-glucuronide alors que les épilobes à petites fleurs contiennent principalement de la myricétine-3-O-rhamnoside. Ces molécules servent de marqueur chimio-taxonomique pour la famille des Onagracées.

- Des tanins : surtout des ellagitannins, avec l'oenothéine B, ubiquitaire chez toutes les espèces. Cette molécule, si elle est présente en quantité suffisante dans la plante, est gage d'efficacité de la préparation. L'oenothéine A chez *E. capense* ainsi qu'une autre famille de tanins, les gallotannins, ont été aussi retrouvés.
- Des acides phénols : acide caféique, acide chlorogénique, acide ellagique, acide gallique et leurs dérivés.

Mais aussi, en quantités moindres, des composants lipophiliques :

- Des phytostérols : cholestérol, stigmasterol, campesterol, β -sitostérol et leurs glycosides.
- Des acides triterpènes.

- Des acides gras : acide oléique, acide linoléique, acide α -linoléique, acide palmitique...

Et enfin à l'état de traces, certains acides aminés, de l' α -, du γ - et du δ -tocophérol.

➤ Mécanismes d'action :

Effet antiprolifératif :

Les différentes espèces d'épilobe sont utilisées depuis des décennies en médecine traditionnelle pour le traitement des troubles d'origine prostatique et notamment l'HBP. Certains auteurs ont donc initialement concentré leurs recherches sur un éventuel effet de ces plantes sur la 5 α -réductase et l'aromatase.

C'est ainsi que *Ducrey et al.* en 1995 ont démontré que des extraits d'épilobe avaient la capacité d'inhiber in vitro la 5 α -réductase. Cette action étant liée à l'oenothéine B et dans une moindre mesure à l'oenothéine A. De plus, ces 2 molécules inhibaient aussi l'aromatase jusqu'à 33% pour l'oenothéine B et 70% pour l'oenothéine A. (100)

Lesuisse et al. (103) en 1996 ont publié une étude in vitro avec *E. parviflorum* au cours de laquelle ils monitoraient les métabolites obtenus suite à l'action de la 5 α -réductase (DHT, 5 α -androstane). L'extrait aqueux était capable d'inhiber 56% de son activité, et les auteurs isolèrent l'oenothéine B comme responsable.

En 1997, *Hiermann et Bucar* (104) ont étudié l'effet d'*E. angustifolium* administrée par voie orale chez des rats. Leurs travaux ont permis de comprendre que seul l'extrait aqueux possédait un effet anti-androgénique, en diminuant de 43% le poids des vésicules séminales des rats sacrifiés, en comparaison avec le groupe contrôle. Toutefois, le poids des prostates n'était pas modifié. Des contrôles ultérieurs ont permis d'exclure le rôle des acides gras et des molécules de petits PM (<1000 da).

Dans un premier travail en 2001, *Vitalone et al.* (100) ont étudié l'impact d'un extrait alcoolique d'*E. angustifolium* sur des cultures de cellules épithéliales prostatiques humaines (PZ-HPV-7).

3 groupes de cultures : contrôle, alcool et extrait alcoolique d'*E. angustifolium*.

Les cellules étaient comptées à H0, H24 et H48 par lecture directe au microscope ou par une méthode colorimétrique basée sur la conversion du 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) par une enzyme mitochondriale des cellules viables en un produit de formation bleu, facilement détectable. La cytotoxicité était vérifiée par la mesure de la lactate déshydrogénase (LDH), témoin de lyse cellulaire.

L'alcool seul n'affectait que de manière très légère la prolifération cellulaire.

L'extrait alcoolique d'*E. angustifolium* inhibait la prolifération cellulaire de manière dose dépendante avec une diminution de 67% (comptage microscopique) à 77% (test MTT) à H48 pour la concentration la plus forte.

Aucun effet cytotoxique n'a été enregistré.

Les auteurs concluent à un effet antiprolifératif, sans préciser avec certitude quel constituant chimique en est responsable, ils soupçonnent néanmoins l'oenothéine B ou encore certains flavonoïdes.

En 2003, *Vitalone et al.* (105) ont repris un protocole similaire pour 4 autres espèces d'épilobes : *hirsutum*, *rosmarinifolium*, *angustifolium* et *tetragonum*.

La croissance cellulaire était mesurée avec le test MTT et un test au [methyl-³H] thymidine (reflétant la synthèse d'ADN). La cytotoxicité était étudiée par coloration au bleu de trypan.

Les extraits alcooliques des 4 espèces ont montré un effet antiprolifératif remarquable mais associé à un effet cytotoxique important.

Les auteurs décidèrent donc de poursuivre leurs investigations sur *E. rosmarinifolium*, *tetragonum* et *angustifolium* à des doses sub-toxiques. Les trois extraits ont montré un blocage dose-dépendant de la synthèse d'ADN au stade G₀/G₁ pour 42% des cellules contre 2% dans le groupe contrôle, sans toxicité.

Une synergie additive a été observée lorsque certaines espèces étaient mélangées.

Les auteurs ont éliminé le rôle de l'éthanol présent dans les extraits.

Les extraits n'étant pas caractérisés chimiquement au préalable, les auteurs n'ont pu attribuer formellement l'action à un composé chimique en particulier, bien qu'ils suspectaient aussi le rôle de l'oenothéine B.

D'autres études ont démontré que l'effet antiprolifératif de certaines épilobes pouvait aussi s'étendre à des cellules cancéreuses (neuroblastomes humains, cellules d'astrocytomes, cellules cancéreuses prostatiques androgéno ou non androgéno-dépendantes) avec un véritable effet anti-tumoral.

Cette action est complétée par la stimulation concentration-dépendante de l'activité de l'endopeptidase neutre, enzyme permettant la réduction de médiateurs favorisant la progression tumorale. (99)

D'autres études renforcent l'idée que l'effet antiprolifératif est lié à l'oenothéine B, notamment celles utilisant des extraits d'*E. angustifolium*, qui inhibent puissamment la croissance cellulaire, même pour des concentrations faibles d'oenothéine B.

Enfin, une étude attribue à la quercétine-3-O-glucuronide la capacité de diminuer la sécrétion de PSA. (99)

Un faisceau d'arguments attribue donc à l'oenothéine B un rôle central dans l'utilité des épilobes lors de l'HBP. Des études complémentaires in vivo sont donc nécessaires.

Effet anti-inflammatoire :

L'inflammation lors de l'HBP s'exprime par la constatation d'infiltrats cellulaires associés à la présence de médiateurs tels des prostaglandines, des leucotriènes, des facteurs de croissance et par la libération d'enzymes protéolytiques (élastase par ex.)

De plus, il a été prouvé que chez des patients souffrant d'HBP, la COX-2 était surexprimée et la synthèse de prostaglandine E1 diminuée.

Les stérols et les flavonoïdes, composés présents dans l'épilobe, sont connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines (106), ce qui a motivé des études ciblées.

En 1986, *Hiermann et al.* (106) ont étudiés l'effet d'extraits d'*E. angustifolium* et d'*E. parviflorum* chez le lapin et le rat.

Ils ont démontré que l'injection dans le tissu de l'oreille d'extraits aqueux de différentes concentrations de ces 2 épilobes diminuait les taux de PGI₂, de PGE₂ et de PGD₂ qui sont libérés après une injection locale de calcium.

Cet effet étant concentration-dépendant et significatif par rapport à l'oreille controlatérale (contrôle). Par ailleurs, cet effet est 5 fois plus puissant avec *E. angustifolium* qu'avec *E. parviflorum*.

Dans la même étude mais chez le rat, des extraits oraux d'*E. angustifolium* et d'*E. parviflorum* ont été administrés 2 heures avant un traumatisme chimique sur une patte. Les auteurs observent une inactivité de *parviflorum* et une diminution importante de l'œdème post-traumatique en comparaison avec la patte contrôle. Cet effet étant concentration-dépendant et d'ampleur égale à celle de l'indométacine utilisée à 2 mg/kg dans un 3^{ème} groupe.

Les auteurs concluent donc au pouvoir inhibiteur des épilobes sur la libération des prostaglandines inflammatoires en général.

Cependant le fait que seul *E. angustifolium* agisse sur l'inflammation aigue les laisse penser qu'un mécanisme supplémentaire s'additionne et qu'il pourrait s'agir d'une inhibition des COX comparable à celle de l'indométacine.

Par ailleurs, la quasi inefficacité des extraits méthanoliques orientent les auteurs vers une possible nature hydrophile des composants actifs, excluant de ce fait le rôle éventuel des flavonoïdes et des sitostérols. Un autre composé doit être responsable.

Une étude similaire réalisée en 1998 par *Juan et al.* (107) sur *E. parviflorum* et *E. angustifolium* confirme les travaux de *Hiermann et al.*

Seuls les extraits aqueux, notamment les extraits bruts et purifiés (PM <1000 da) d'*E. angustifolium* étaient capables de diminuer de façon concentration-dépendante le relargage de PGD₂, des PGE₂ et des PGF_{1α} de 98%, et cela 5 fois plus puissamment qu'avec *E. parviflorum*.

Quant au test de l'œdème par injection locale de carraghénane, seul l'extrait aqueux et notamment purifié, d'*E. angustifolium* réduit de façon concentration dépendante la survenue de celui-ci, avec un effet comparable à celui de l'indométacine.

Cependant, aucun des extraits n'a d'effet sur l'œdème provoqué par le dextran, ce qui est en faveur d'un mécanisme d'action par inhibition des COX puisque le dextran est aussi résistant à l'aspirine. Les auteurs concluent donc au pouvoir anti-inflammatoire des épilobes et à la nature hydrophile des composés actifs, excluant de ce fait les tanins, les flavonoïdes et les sitostérols. Ils attestent aussi que les extraits enrichis avec ces composants sont inactifs.

L'identification des composés actifs dans l'épilobe reste cependant assez controversée.

Dès 1998, *Hiermann et Radl* isolent un flavonoïde ; la myricétine-3-O-glucuronide des feuilles d'*E. angustifolium* doté d'un effet anti-inflammatoire par inhibition des COX-1 et 2 et de la LOX. Cependant, ce composé n'étant pas présent chez toutes les espèces d'épilobes, les auteurs supposent que d'autres composants expliquent l'action anti-inflammatoire commune au genre. (108)

Steenkamp et al. en 2006 (109) réalisent plusieurs essais pharmacologiques concernant l'effet anti-inflammatoire d'*E. parviflorum* en comparant des extraits alcoolique et aqueux (250 µg/ml). Ils démontrent que les extraits alcooliques inhibent mieux les COX-1 et 2 (90% et 59%) que les extraits aqueux (60% et 10%). Cette constatation contredit les travaux d'*Hiermann et al.*, mais la nature des composés actifs n'est pas déterminée. Cela n'empêcha pas les auteurs de recommander l'utilisation de ces extraits.

En 2009, *Hevesi Toth et al.* (110) démontrent que les macrophages stimulés par la voie des COX pour larguer des PGE₂ sont inhibés d'une manière concentration-dépendante par des extraits d'*E. parviflorum*, effet comparable en intensité à celui de l'indométacine et cela pour des concentrations efficaces inférieures à celles de l'étude de *Steenkamp et al.*

En 2011, *Kiss et al.* (108) ont réalisé un gros travail de caractérisation moléculaire. Ils ont étudié la composition d'extraits aqueux d'*E. parviflorum*, *E. angustifolium* et *E. hirsutum*.

L'oenothéine B était présente à 32,6% chez *parviflorum*, 22,5% chez *angustifolium* et 33,36% chez *hirsutum*.

Les flavonoïdes n'excédaient pas 2% chez les trois espèces (quercétine-3-O-glucuronide pour *angustifolium* et myricétine-3-O-rhamnoside pour *hirsutum* et *parviflorum*).

Ils ont démontré qu'aucun des 3 extraits n'était cytotoxique sur des fibroblastes humains et qu'ils inhibaient de façon significative la hyaluronidase et la lipoxigénase présentes dans les états inflammatoires ainsi que la dégranulation (leucotriènes B₄) des neutrophiles humains stimulés et qu'ils diminuaient l'activité des COX.

Les auteurs ont corrélé l'inhibition de la hyaluronidase à la présence d'oenothéine B, même pour une très faible concentration et démontré que son inhibition sur la COX était aussi puissante que celle de l'indométacine.

Enfin, une action sur l'immunité innée est suspectée par *Schepetkin et al.* (111) qui ont étudié des extraits méthanoliques in vitro et in vivo et constaté une modulation de la réponse phagocytaire qui est activée par au moins l'oenothéine B, sans pouvoir exclure l'action d'autres composés non identifiés.

Toutes ces études tendent à démontrer la capacité des épilobes à diminuer certaines voies de l'inflammation. Cependant, un flou persiste sur la nature des composants détenteurs de cette activité.

La myricétine-3-O-glucuronide pourrait en partie expliquer l'activité d'*E. angustifolium*, mais elle n'explique pas l'action pour les autres espèces.

L'oenothéine B semble détenir un rôle important au moins pour les extraits hydrophiles, où elle est présente en forte quantité chez toutes les espèces.

Effet antioxydant :

Le stress oxydatif, par la présence de radicaux libres (RL), est une des voies conduisant à l'inflammation. En effet, les neutrophiles activés libèrent des dérivés instables de l'oxygène cytotoxiques tels O₂⁻, H₂O₂ et HClO, en parallèle d'autres médiateurs.

L'activation des neutrophiles et la présence de RL sont associées à des pathologies chroniques (états inflammatoires, cancer, athérosclérose, maladies neuro-dégénératives). On connaît aussi le rôle thérapeutique du piégeage des RL (traitements antioxydants), notamment par la diminution de la surexpression des COX.

D'une manière générale, les plantes riches en composants phénoliques possèdent un pouvoir antioxydant. Ils agissent comme des réducteurs capables de fournir un ou des groupements hydrogènes capables de désactiver les oxygènes singulets.

Plusieurs études au travers de différents types de tests (FRAP, CUPRAC, DPPH, ABTS) ont permis de mettre en évidence ce potentiel pour le genre *epilobium*. (99)

Dès 2006, *Steenkamp et al.* (109) constatent par mesure de résonance de spin électronique qu'*E. parviflorum* sous forme d'extraits aqueux ou alcoolique capturait plus de 90 % des radicaux libres OH⁻ lors de tests in vitro, et cela de façon plus puissante que le témoin de contrôle, la vitamine C.

La même année *Shikov et al.* coordonnèrent différents tests in vitro afin d'apprécier l'effet antioxydant d'*E. angustifolium*. L'analyse préalable de chacun des extraits leur permirent de conclure que les extraits avec le pouvoir antioxydant le plus fort étaient ceux contenant la plus forte concentration de composants phénoliques. (1)

En 2009, *Hevesi Toth et al.* attestent d'un puissant pouvoir antioxydant de plusieurs épilobes (*E. parviflorum*, *roseum*, *tetragonum*, *montanum* et *angustifolium*), supérieur à celui du Trolox (analogue vitamine E) et de celui de l'acide ascorbique. *E. parviflorum* détenait la plus forte activité.

C'est pourquoi, *Hevesi Toth et al.* (110) ont focalisé leurs expérimentations sur cette dernière.

Par un test colorimétrique au DPPH, ils confirment ce puissant effet antioxydant, dénué de cytotoxicité, d'intensité supérieure au Trolox et à l'acide ascorbique.

Cet effet est aussi confirmé lors du test TBA, dans lequel *E. parviflorum* montre un effet concentration-dépendant, inhibiteur de la peroxydation lipidique allant jusqu'à 80% pour une concentration minimale > 0,20 mg/ml.

Enfin, sur des fibroblastes humains soumis à une préparation pro-oxydante, *E. parviflorum* a un effet protecteur dose-dépendant sur plus de 60% des cellules prétraitées, comparable à celui de la catalase.

Plus récemment en 2011, *Kiss et al.* (108) ont démontré que les espèces *angustifolium*, *parviflorum*

et *hirsutum* étaient capables de limiter la libération de myéloperoxydase (MPO) produite par les neutrophiles humains activés. Cette enzyme produit l'acide hypochloreux, dérivé réactif de l'oxygène (DRO) hautement instable.

Ils ont relié cet effet à la présence d'oenothéine B qui, testée seule, inhibait la MPO encore plus puissamment que l'indométacine.

Les trois espèces parvenaient ainsi à capturer pour de faibles concentrations (2,2 à 5 µg/ml) les radicaux O_2^- , H_2O_2 et, à des concentrations plus élevées, (25 à 33 µg/ml) le radical $HOCl$.

Ces divers essais témoignent donc de capacités anti-oxydantes des épilobes, attribuées à différents flavonoïdes mais aussi à l'oenothéine B. La synergie de ces différents composés n'est pas connue.

Effet antalgique :

Dès 2001, *Tita et al.* (112) démontrent qu'un extrait alcoolique d'*E. angustifolium* a des propriétés antalgiques au travers de deux tests pharmacologiques de référence chez l'animal.

Lors d'une brûlure provoquée par un test des plaques chauffantes, l'injection sous-cutanée d'un extrait d'*E. angustifolium* (380 mg/kg) permet d'augmenter le délai de retrait de façon concentration-dépendante et significative de 6 secondes par rapport au groupe témoin (9s). Ce délai est presque comparable à celui d'un groupe recevant de la morphine à 10 mg/kg (16,5 s).

Lors d'un traumatisme chimique (injection d'acide), l'extrait de *E. angustifolium* divise par 3 le nombre de contorsions à la stimulation nociceptive par rapport au groupe contrôle (20 vs 60). Cet effet antalgique est supérieur à celui du salicylate de lysine (300mg/kg), si l'extrait est administré à forte concentration (>190 mg/kg).

Les auteurs déterminent la DL_{50} à 1,4 g/kg et s'avèrent incapables de déterminer quel est le composant chimique de l'extrait responsable de cet effet antalgique, qu'ils suspectent anti-inflammatoire.

La même méthodologie a été reprise par *Pourmorad et al.* en 2007 (113) avec un extrait méthanolique d'*E. hirsutum*.

Ils déterminent la DL₅₀ à 1,5g/kg.

Après injection acide, les contorsions étaient diminuées de manière dose dépendante. A la concentration de 500 mg/kg, *E. hirsutum* inhibait 98% des contorsions, en comparaison avec le groupe contrôle, alors que la morphine à 5 mg/kg les diminuait de 91,2% et le diclofénac à 50 mg/kg seulement à 72,82%.

Concernant le test des plaques chauffantes, l'effet analgésique était significatif dès les concentrations les plus basses (200 mg/kg), et à la dose la plus forte (500 mg/kg) l'effet était supérieur à celui de la morphine dosée à 10 mg/kg.

Un test complémentaire de coordination motrice permet de montrer la bonne conservation des facultés motrices des animaux, témoignant de ce fait de l'absence de biais lié à une relaxation musculaire ou à un effet sédatif associé.

Ces études confirment l'effet analgésique des épilobes, expliquant ainsi son utilisation en médecine traditionnelle. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires (notamment dans l'extraction et la purification des substances) afin de tenter de comprendre quelles sont les substances chimiquement actives.

Effet antimicrobien :

La gêne à l'écoulement de l'urine lors de l'HBP favorise la stase vésicale, facteur de risque des cystites et prostatites infectieuses. Il y a donc un rationnel à rechercher si certaines substances ont un effet antimicrobien.

En 2001, *Battinelli et al.* (114) ont testé l'effet antibactérien d'extraits alcooliques de 5 espèces d'épilobes : *E. angustifolium*, *hirsutum*, *palustre*, *tetragonum* et *rosmarinifolium*. Ces extraits ont été dilués afin d'éliminer le rôle propre de l'alcool.

Chacune de ces 5 espèces possède une activité antibactérienne aussi bien sur des bactéries Gram-positives (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. sanguis*, *B. subtilis*) que Gram-négatives (*E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) pour des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 81 et 650 µg/ml.

L'*E. angustifolium* possédait les CMI les plus faibles et le spectre le plus large, mais encore inférieurs à l'antibiotique de référence, la tétracycline.

Ce spectre antibactérien a été partiellement retrouvé aussi pour quelques champignons : candida, microsporum, trichophyton.

Aucune cytotoxicité n'a été retrouvée. Les auteurs concluent à la présence de composés non identifiés inhibant la croissance bactérienne.

En 2006, Steenkamp et al. (109) ont étudié l'effet antibactérien d'extraits aqueux et alcooliques d'*E. parviflorum* en comparaison avec la ciprofloxacine.

Une inhibition complète de la croissance d'*E. coli* était obtenue avec un extrait alcoolique à 125 µg/ml et un extrait aqueux à 1000 µg/ml, alors que celle-ci était obtenue avec une concentration de ciprofloxacine bien inférieure à 0,1 µg/ml.

Les auteurs ont donc estimé qu'une prise alimentaire d'épilobe sous forme d'infusion ne permettait pas d'obtenir des taux suffisamment efficaces et qu'il était nécessaire d'identifier plus complètement le(s) composé(s) actif(s) pour espérer une utilisation thérapeutique.

Des études plus récentes menées entre 2011 et 2013, ont permis de confirmer que des extraits alcooliques d'*E. angustifolium* inhibaient la croissance de bactéries Gram-positives (*Micrococcus luteus*, *SAMS* et *SAMR*) et Gram- négatives (*E. coli*, *P. aeruginosa*), avec une activité comparable à celle d'antibiotiques tels la vancomycine et la tétracycline.

Cette activité antibactérienne était retrouvée, qu'il s'agisse d'extraits contenant des fleurs ou des feuilles.

Concernant *E. hirsutum*, une activité antibactérienne sur des Gram-positifs (*B. cereus*, *B. subtilis* et *S. aureus*) est démontrée pour des extraits alcooliques de la plante entière. Cette activité est étendue sur les Gram-négatifs (*E. aerogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp* et *Shigella ssp.*) lorsque les extraits n'étaient composés que de fleurs, ce qui est paradoxal. (99)

Ces études confirment le rationnel d'emploi des épilobes en médecine traditionnelle lors des affections cutanées ou muqueuses. Cependant, aucun travail n'identifie pour l'instant le(s) principe(s) actif(s) responsable(s) de cette propriété antibactérienne.

➤ Conclusion :

Les données actuellement disponibles concernant les épilobes semblent confirmer la possibilité d'un bénéfice thérapeutique net pour la prise en charge de l'HBP.

L'association d'un bon profil de tolérance (DL_{50} haute lors des tests in vivo) avec une multiplicité des mécanismes d'action (effet antiprolifératif sans cytotoxicité, effet anti-inflammatoire, effets anti-radriculaire, analgésique et antimicrobien) sont appropriés aux mécanismes physiopathologiques de l'HBP.

Cependant, même si l'oenothéine B et certains flavonoïdes sont identifiés comme actifs, il manque de sérieuses études de caractérisation phyto-chimique des extraits. A cela s'ajoute l'absence de standardisation des extraits et de leur processus d'extraction, limitant de ce fait la possibilité de comparer et critiquer les études actuellement disponibles.

De nouvelles recherches sont donc nécessaires afin de caractériser les composants actifs et d'établir ensuite quels sont les procédés d'extraction les plus appropriés.

Ensuite, de nouveaux essais cliniques chez l'homme pour mieux appréhender la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance au long cours de ces plantes.

VII - L'Hypoxis Rooperi

➤ Description :

L'*Hypoxis rooperi* ou *Hypoxis hemerocallidea* est une plante herbacée, vivace appartenant à l'ordre des Asparagales, à la famille des Hypoxidaceae et au genre Hypoxis.

C'est une plante native d'Afrique du Sud et plus particulièrement de la province du Kwazulu Natal et du Transkei (45). Elle croît volontiers sur les sols sableux bordant l'Océan Indien, comme dans la vallée des Mille Collines située entre les villes de Durban et de Pietermaritzburg mais aussi dans le désert du Kalahari, plus au nord-ouest. (115)

L'*Hypoxis* se caractérise par de longues et larges feuilles, quelque fois velues, dessinant des lanières et se regroupant les unes au dessus des autres en trois groupes distincts, qui se rapprochent au centre de la plante.

Mais aussi par de très jolies fleurs portées par de longues tiges fines, jaune vif en forme d'étoile, lui conférant le nom commun de star-grass ou d'étoile jaune. (116)

Son organe de réserve très volumineux permet de lui assurer une pérennité annuelle. De couleur marron foncé ou noir, il offre une pulpe jaune vive. Sa ressemblance avec notre pomme de terre, lui donne le surnom d'« African potato ». (45,117)

Figure 26 :

Plante et tubercule d'Hypoxis rooperi



➤ Utilisation traditionnelle :

Usage Alimentaire :

Le tubercule de la plante est très largement consommé en Afrique du Sud en tant que denrée alimentaire.

Usage Thérapeutique :

Les tribus du Xhosa vivant dans le Transkei et le Lesotho et les Zulus du Natal attribuent des propriétés magiques à l'Hypoxis.

Les soigneurs locaux, les Sangomas, utilisent depuis très longtemps des décoctions faites à partir du tubercule, mais aussi des extraits et des poudres pour guérir diverses pathologies notamment : (45,116, 117)

- les problèmes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, hypotension)
- les troubles nerveux dont l'épilepsie
- les cancers
- le psoriasis
- les ulcères gastroduodénaux
- les maladies relatives à des dysfonctions du système immunitaire
- les infections du tractus urinaire
- le diabète
- les brûlures.

Cette utilisation large lui confère le statut de plante miracle, dénommée en Siswati « Zifonzonke », la plante qui peut guérir tous les maux. (117)

Plus de 80% de la population d'Afrique du Sud ont recours à la médecine traditionnelle, intégrant de ce fait environ 100 000 guérisseurs officiels dans le système de soins.

L'Hypoxis est une des plantes les plus employées par ces praticiens, notamment sous forme de préparations visant aussi à stimuler le système immunitaire pour accompagner les patients atteints de VIH et de maladies opportunistes. (116,117)

Cette utilisation et cette reconnaissance ont bien sûr suscité l'intérêt du gouvernement Sud-africain par le biais du Département de Santé Nationale, mais aussi de laboratoires publics ou privés et de l'industrie pharmaceutique, car l'efficacité démontrée pour l'accompagnement des patients atteints du VIH cherche à être démontrée ou étendue à d'autres pathologies impliquant le système immunitaire (gripes, rhumes, arthrites, par ex.). (117)

Le tubercule d'Hypoxis est aussi traditionnellement employé dans la prise en charge de l'HBP, ce qui a ouvert la voie à des études plus spécifiques, notamment sur les potentiels effets anti-inflammatoires, antioxydants et antibactériens. (117)

➤ Composition chimique :

Dans le tubercule, 2 types de composants principaux sont retrouvés en abondance : (45,117,118)

- un norlignane diglucoside, de la famille des lignanes : l'hypoxoside, caractéristique de la plante. Cette prodrogue inactive est transformée dans l'intestin par l'action d'enzymes, les β -glucosidases, en son aglycone, le roopérol. Le roopérol subit un passage hépatique qui le transforme en métabolites secondaires, principalement des esters (sulfates, sulfuronides, glucuronides) qui seront éliminés dans le sang et les urines. Le roopérol est éliminé dans les fèces.

- des phytostérols : principalement du β -sitostérol et son glucoside le β -sitostérol- β -D-glucoside.

- à l'état de traces, quelques polysaccharides.

➤ Mécanismes d'action :

Une forte teneur en β -sitostérol :

Dans les années 1970, des experts mandatés par l'OMS se sont rendus en Afrique du Sud et dans le Kalahari pour étudier les traitements traditionnels. Ils ont notamment étudié *Hypoxis hemerocallidea* utilisée par les Bushmens pour soigner les affections cardiovasculaires et de vessie.

Forts de ces observations, certains chercheurs ont ensuite focalisé sur l'utilisation d'Hypoxis lors de l'HBP en collaboration avec l'université de Durban. Les premiers éléments prometteurs ont incité une équipe allemande à ramener des échantillons d'Hypoxis en Europe pour une expertise approfondie au plan pharmacognosique.

Ce cheminement s'est concrétisé ensuite par la mise au point de l'Harzol® par le laboratoire Pharma Osterholz GmbH, une des spécialités les plus prescrites en Allemagne pour l'HBP du fait de son pouvoir anti-inflammatoire et de sa capacité à diminuer le volume prostatique.

Le Harzol® contient un mélange de phytostérols extraits de l'Hypoxis, principalement du β -sitostérol et son glycoside.

La consommation étant importante, des phytostérols analogues sont désormais obtenus à partir du pin, dans le but de préserver les ressources d'Hypoxis. (115)

Deux autres spécialités, Azuprostat® (associe Hypoxis aux extraits de pin et d'épicéa) pour la prise en charge de l'HBP et le Moducare®, en Afrique, qui utilise le phytostérol et son glycoside pour stimuler le système immunitaire. Les β -sitostérol sont considérés comme les principes actifs de ces médicaments, bien que les mécanismes d'action ne soient pas encore clairement établis.

Parmi les mécanismes d'action plausibles des phytostérols, on relève : (45,50,56,119)

1 - un effet anti-inflammatoire par interaction avec le métabolisme des prostaglandines (COX 1-2 et LOX) ou du cholestérol.

2 - une stimulation de la production de TGF- β -1 favorisant l'apoptose des cellules stromales prostatiques.

3 - une inhibition directe de la croissance prostatique par un effet anti androgénique et/ou un effet anti-oestrogénique ou une diminution de la disponibilité de la SHBG.

En 1995, une première étude multicentrique randomisée, en double aveugle Harzol® 6 gélules/j contre placebo, a été réalisée chez 200 patients atteints d'HBP non traitée par l'équipe de *Berges*. (120)

Le Harzol® est un mélange de phytostérols (10 mg de β -sitostérol dont 0,1 mg de son β -sitostérol- β -D-glucoside/gélule) avec une petite quantité de campestérol et de stigmastérol.

Les patients n'étaient pas autorisés à prendre des traitements associés pouvant modifier les résultats (hormones, cimetidine, diurétiques, anticoagulants, α -bloquants, sympathomimétiques et parasympathomimétiques, anticholinergiques).

Les critères de jugement mesurés mensuellement étaient les scores de Boyarsky, l'IPSS et le QoL, la mesure du Dmax, du débit urinaire moyen, de la durée et du volume de miction, les mesures échographiques du VR et du VP.

A la fin des 6 mois de l'essai, le score de Boyarsky a diminué de manière significativement plus importante dans le groupe Harzol® (15 à 7,7) en comparaison avec le groupe Placebo (14,9 à 12,2). De même pour le score IPSS qui chute significativement dans le groupe Harzol® (14,9 à 7,5) soit de 49,7 % vs (15,1 à 12,8) 15,3 % pour le groupe Placebo.

Le score de QoL dans le groupe traité chute de 1,4 point vs 0,2 dans le groupe Placebo.

Les paramètres urodynamiques sont eux aussi améliorés de manière significative.

Le Dmax augmente de 5,2 ml/s vs 1,1 ml/s pour le groupe placebo.

Le débit urinaire moyen est amélioré de 0,3 ml/s dans le groupe Placebo vs 3,0 ml/s pour le groupe Harzol®.

La durée de miction est raccourcie de 15,5s dans le groupe traité alors qu'elle augmente de 2,8s dans le groupe placebo.

Le VR diminue de 35,4 ml dans le groupe traité vs 11,6 ml dans le groupe placebo.

Seul le VP n'a pas diminué de manière significative 3,1 ml vs 0,3 ml pour le groupe Placebo.

Les effets indésirables recensés dans le groupe traité sont modérés (troubles de l'érection, baisse de la libido, constipation, nausées) conduisant un seul patient à arrêter le Harzol®.

L'essai a été poursuivi sur un mode ouvert sur 18 mois (121), période pendant laquelle tous les patients désireux de poursuivre l'étude ont reçu du Harzol® à 60 mg/j.

117 patients étaient éligibles pour continuer cette étude ouverte. Sur les 64 initialement sous Harzol®, seuls 19% d'entre eux ne voulurent pas continuer, et sur les 53 initialement sous placebo, 66% choisirent de prendre le traitement Harzol® et 34% une surveillance sans traitement.

Les patients qui prenaient précédemment Harzol ont vu leurs paramètres se maintenir.

Les patients précédemment sous placebo, ont tous vu leurs paramètres s'améliorer pour rejoindre le groupe Harzol®.

Les auteurs rapportent aussi une persistance des effets bénéfiques du Harzol® même 6 mois après l'arrêt du traitement.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Les auteurs concluent à l'efficacité notoire du Harzol® maintenu sur le long terme et sans effets secondaires majeurs notoires par rapport au Placebo, sans préciser le mécanisme d'action exact, ce qui est fréquent en phytothérapie.

D'autres études devraient être réalisées cependant sur de plus grandes cohortes.

Les auteurs comparent aussi les résultats de leurs études sur l'Harzol® à celles faites sur le finastéride (122), qui diminue bien plus le VP (30%) mais qui se révèle moins efficace sur les critères de confort ou dynamiques : score de Boyarsky diminué de 4 points seulement (vs 6,4 pour l'Harzol®), Dmax augmenté de 3,6 ml/s (vs 5,2 ml/s pour l' Harzol).

Quand ils le comparent aux études sur les α -1 bloquants (123,124), que ce soit avec la doxazosine ou l'alfuzosine, le Dmax est franchement plus amélioré par le Harzol® que par les α -1-bloquants, pour des effets secondaires bien moins importants.

Klippel et al. (50,58) ont réalisé en 1997 un nouvel essai multicentrique randomisé de 6 mois sur 177 patients testant l'Azurprostate® (β -sitostérol 130 mg + autres phytostérols issus du Pin et de l'Epicéa) contre un groupe Placebo, dans l'indication d'HBP légère à modérée.

Les critères de jugement étaient les scores IPSS et QoL, la mesure du VR et le Dmax.

L'Azurprostate® a montré une efficacité remarquable avec une baisse de l'IPSS de 8,2 points vs 2,8 pour le Placebo et une baisse importante du Dmax de 8,9 ml/s vs 4,4 ml/s, ramenant de ce fait cette valeur à un niveau comparable à celui de jeunes hommes. Toutefois, les valeurs élevées constatées dans le groupe Placebo modèrent l'enthousiasme des auteurs et a suscité un certain nombre de critiques.

Les deux essais cliniques multicentriques de *Berges* et *Klippel* plaident donc pour une utilisation de l'Hypoxis et des β -sitostérols dans la prise en charge de l'HBP.

En effet, l'amélioration des SBAU et des paramètres urodynamiques (Dmax, VR, débit moyen, durée de miction) sans contrepartie d'effet secondaire majeur sont des critères majeurs d'acceptation du traitement dans cette indication.

Dans une méta-analyse publiée en 1999, *Wilt et al.* (49) ont colligé 4 essais cliniques sur l'Hypoxis incluant un total de 519 patients atteints d'HBP.

Aux 2 essais randomisés en double aveugle de *Berges* et *Klippel et al.* s'ajoutent ceux de *Kadow et al.* (125) datant de 1986 utilisant du β -sitostérol- β -D-glucoside et de *Fischer et al.* (126) publié en 1993 évaluant 195 mg/j de β -sitostérol dans l'HBP du sujet moyennement âgé.

Seul celui de *Fischer* conclut à une amélioration significative des symptômes et notamment des nycturies, mais aussi de critères urodynamiques comme Dmax, du VR. En effet, l'étude de *Kadow* ne parvient pas à montrer une amélioration significative des paramètres urodynamiques étudiés.

Depuis 2000, aucune autre étude n'a été réalisée.

Effet anti-inflammatoire :

Une surexpression de la COX-2 et une diminution de la synthèse des prostaglandines E1 sont souvent retrouvées chez les patients souffrant d'HBP et de prostatites. (109)

L'effet anti-inflammatoire de l'Hypoxis est constaté cliniquement mais reste partiellement inexpliqué, les mécanismes d'action identifiés dans les études disponibles semblant multiples et intriqués.

Dès 1993, *Van der Merwe et al.* avaient montré que le roopérol dérivé de l'hypoxoside était un puissant inhibiteur de la LOX (enzyme catalysant la 1^{ère} étape de la conversion de l'acide arachidonique en leucotriène), mais qu'il n'était pas inhibiteur des COX. (117)

En 1996, *Guzdek et al.* (127) ont remarqué que le roopérol et ses esters issus du premier passage hépatique avaient la capacité d'inhiber la production du TNF- α , des IL 1- β et IL-6 contenus dans les macrophages alvéolaires stimulés humains et du rat, et aussi d'inhiber la production de NO chez le rat.

Or, ces métabolites jouent un rôle important dans les réactions inflammatoires responsables de nombreuses maladies telles les septicémies, les brûlures, les traumatismes, l'asthme et les arthrites rhumatoïdes.

Depuis, plusieurs études ont cerné le rôle de l'Hypoxis dans la modulation des COX 1 et 2. Ces enzymes, inhibées par les AINS, sont la 1^{ère} étape de synthèse des prostaglandines, médiateurs principaux de l'inflammation. L'intérêt étant de trouver d'autres molécules actives, moins gastro ou néphrotoxiques.

Dès 2002, *Ojewole et al.* ont publié l'effet anti-inflammatoire des extraits méthanoliques et aqueux d'Hypoxis sur l'œdème provoqué par un traumatisme chimique sur la patte de rat. (109)

La même équipe (116) a complété ses travaux sur le rat en 2006 en étudiant la toxicité d'un extrait aqueux d'Hypoxis administré par voie orale. La DL₅₀ est estimée à 1948 mg/kg, valeur élevée laissant espérer la possibilité d'un usage sur le long terme de cette plante.

L'effet anti-inflammatoire observé est dose-dépendant. L'efficacité pour un extrait administré à 800mg/kg, c'est-à-dire le pourcentage de diminution de l'œdème post-traumatique de la patte de rat, a été presque aussi puissant que le diclofénac administré en groupe contrôle à la posologie de 100mg/kg (96% vs 100%).

De plus, dans cette même publication, les auteurs parvinrent à démontrer le pouvoir hypoglycémiant de ces extraits chez les rats normaux et les rats pour lesquels un diabète avait été provoqué.

Ce travail prouve bien que l'*Hypoxis* possède des vertus anti-inflammatoires analogues aux AINS et on suspecte donc une analogie de mécanisme d'action sur les COX, en plus de l'inhibition des LOX.

Les composants chimiques suspectés de cet effet sont les phytostérols et leurs glycosides (β -sitostérol) ainsi que le roopérol, l'aglycone de l'hypoxoside.

Toutefois, les stérols n'étant présents en grande quantité que dans les extraits alcooliques, les auteurs qui avaient utilisé des extraits aqueux suspectent le rôle d'autres composants comme le roopérol ou bien d'autres non encore identifiés.

Gaidamashvili et al. (128) en 2006 ont conduit leurs recherches sur les lectines de certaines plantes, notamment celles d'*Hypoxis hemerocallidea* (extrait aqueux). D'une manière générale, on retrouve la plus grande quantité de lectines (auxquelles on attribue des propriétés anti-inflammatoires) dans les organes de réserve (tubercules, bulbes et rhizomes).

Les lectines ont la capacité de se fixer de manière irréversible et avec une très forte affinité sur les groupements glycoconjugués membranaires. Elles sont impliquées dans la modulation de certaines cellules de l'immunité, dans la sécrétion des cytokines et peuvent induire une apoptose cellulaire.

Les COX étant des glycoprotéines membranaires, elles peuvent être la cible des lectines qui modifient donc leur activité.

Dans cet essai in vitro, les lectines contenues dans l'extrait aqueux d'*Hypoxis rooperi* inhibaient faiblement (29%) les COX alors que l'indométacine inhibait 59% ces enzymes. L'extrait aqueux a donc été jugé moins efficace que ceux préparés avec des solvants organiques. Cette constatation amenant à émettre une réserve sur l'utilisation de l'*Hypoxis* sous forme de décoction.

Concernant le mode d'inhibition des COX, les lectines interagissent d'une manière originale sur les fractions glycosylées, amenant une diminution de la réponse inflammatoire mais sans toxicité digestive, à l'inverse de l'aspirine (acétylation irréversible) et des AINS (compétition avec le substrat).

Steenkamp et al. (109) en 2006 ont comparé l'effet anti-inflammatoire d'extraits alcoolique et aqueux d'*Hypoxis rooperi* avec l'indométacine utilisée comme référence (100% d'inhibition pour la COX-1 à 7,14 μ g/ml et pour la COX-2 : 71,4 μ g/ml).

Pour la COX-1, l'extrait alcoolique a un pouvoir inhibiteur de 90% vs 23% pour l'extrait aqueux. Pour la COX-2, l'extrait alcoolique est inefficace, alors que l'extrait aqueux inhibe à 10%.

Ceci était en accord avec les précédents travaux de *Jager et al.*

En 2007, *Laporta et al.* (129) ont comparé les capacités anti-inflammatoires de solutions purifiées de roopérol et d'hypoxoside et d'un extrait d'Hypoxis avec l'indométacine utilisée en référence.

Ni l'extrait, ni la solution d'hypoxoside n'avaient d'effet inhibiteur sur les COX-1 et 2, sauf pour des concentrations supérieures à 0,5 mg/ml.

A l'inverse, le roopérol avait un effet inhibiteur concentration-dépendant notable sur les 2 COX, plus fort sur la COX-1 (inhibition de 50% pour une concentration de 29,8 $\mu\text{mol/l}$) que pour la COX-2 (inhibition de 50% pour 56,5 $\mu\text{mol/l}$), établissant de ce fait un ratio COX-2/COX-1 de 1,9.

Ce résultat place le roopérol comme composé actif principal sur les COX 1 - 2.

De plus, le ratio de 1,9 fait du roopérol un inhibiteur presque équisélectif des COX, avec l'avantage de limiter les effets gastro-intestinaux liés à une trop forte inhibition de la COX-1 et de limiter les effets cardiovasculaires pro-thrombotiques liés à la COX-2.

Effet antioxydant :

Les radicaux libres issus du stress oxydatif sont impliqués dans la genèse de nombreuses pathologies telles les cancers, les maladies cardiovasculaires, la cataracte, la DMLA mais aussi de nombreuses pathologies inflammatoires.

Dès 2003, *Mahomed et al.* avaient remarqué que l'Hypoxis avait la capacité de capturer des radicaux libres et des ions hydroxyles, et avancèrent que la capacité anti-oxydante de la racine d'Hypoxis participait à l'effet anti-inflammatoire en modulant l'action des COX. (117)

Ces données ont trouvé écho dans l'étude de *Steenkamp et al.* (109) de 2006, qui ont mesuré l'effet antioxydant d'extraits aqueux et alcooliques d'Hypoxis par RMN et comparé les valeurs trouvées avec l'effet de la vitamine C, utilisée comme référence.

Ils ont mesuré que 90% des radicaux $\text{OH}\cdot$ étaient piégés par les 2 extraits, alors que la vitamine C à 80 mg/ml ne piégeait seulement qu'à 76 %, taux porté à 96 % si la posologie de vitamine C était doublée.

Les auteurs concluent à un effet inflammatoire par capture des radicaux OH aboutissant à une suppression de l'activation des COX-2.

En 2007, *Nair et al.* (118) ont étudié par 4 tests consécutifs le pouvoir antioxydant d'un extrait aqueux lyophilisé d'Hypoxis et de 2 composés isolés, l'hypoxoside et le roopérol.

Au cours du test de piégeage du radical DPPH, l'extrait aqueux d'Hypoxis et le roopérol ont réduit la quantité de radicaux libres (RL) de manière équivalente à la quercétine (81% vs 87%) pour des concentrations similaires (32µg/ml). L'hypoxoside, précurseur chimique du roopérol n'a eu aucun effet.

Lors du test FRAP (mesure de la réduction du tripyridyltriazine Fe^{3+} en tripyridyltriazine Fe^{2+}), l'extrait aqueux d'Hypoxis et le roopérol ont transformé plus de formes ferriques en ferreux (860,82µmol/l vs 471,01µmol/l) que la vitamine C, utilisée comme comparateur à la même dose. L'hypoxoside n'avait encore aucun effet.

Lors du test TBARS utilisant l'acide thiobarbiturique pour évaluer les dommages liés à peroxydation lipidique par les RL sur des extraits de foie de rats, l'extrait aqueux d'Hypoxis et surtout le roopérol ont démontré leur capacité à réduire les phénomènes de peroxydation, alors que l'hypoxoside n'avait aucun effet.

Lors du test NBT (Nitro Bleu de Tétrazolium), test colorimétrique de référence, l'extrait d'Hypoxis, le roopérol et l'hypoxoside ont démontré un pouvoir antioxydant significatif.

Tous ces différents essais ont donc permis de conclure à l'inutilité de l'hypoxoside et à l'intérêt du roopérol. Les auteurs expliquent ce phénomène par la similitude structurale du roopérol avec l'acide nordihydroguaiarétique, puissant antioxydant ayant la capacité d'inhiber la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines relarguées par les polynucléaires et les microsomes plaquettaires.

De plus, les rhizomes ne contiennent que l'hypoxoside et pas de roopérol. Or les extraits aqueux de ces drogues ont tout de même montré in vitro un pouvoir antioxydant. L'hypoxoside n'ayant pas pu être transformé en roopérol, cela laisse penser que d'autres constituants minoritaires chimiques peuvent eux aussi détenir une activité antioxydante, comme par exemple des dérivés phénoliques.

Effet antimicrobien :

E.coli est le pathogène le plus fréquemment rencontré lors de l'HBP et des prostatites.

Les lectines végétales s'agglutinent avec les carbohydrates exprimés à la surface de certaines bactéries. Cette réaction d'agglutination permet l'identification en laboratoire de certaines bactéries pathogènes. Elle entrave aussi la mobilité et la croissance bactérienne, constituant ainsi un mode de défense pour certaines plantes contre les pathogènes.

Certains scientifiques ont donc recherché si les lectines végétales pouvaient interagir avec les pathogènes impliqués dans les infections urinaires humaines.

En 2002, *Gaidamashvili et al.* (130) ont étudié l'effet d'une préparation semi-purifiée de lectines issue de l'Hypoxis sur la croissance de *Staphylococcus aureus* et de *Bacillus subtilis*.

La préparation d'Hypoxis parvenait à agglutiner *S. aureus* dès la concentration de 4µg/ml, et cet effet était lié à la présence de nombreux récepteurs spécifiques aux lectines sur *S. aureus*. Par contre, elle n'avait aucun effet sur *Bacillus subtilis*.

Cette agglutination provoquait un retard de croissance bactérienne. A des concentrations supérieures, la solution d'Hypoxis devenait bactériostatique.

Cependant, les auteurs n'ont pu affirmer le rôle exclusif des lectines, car leur préparation était semi-purifiée et pouvait donc éventuellement contenir d'autres composés interférant sur la croissance bactérienne ou sur l'agglutination.

Néanmoins, cette étude confirme le rationnel d'usage traditionnel de cette plante lors des infections microbiennes.

En 2006, *Steenkamp et al.* (109) ont testé l'effet d'extraits aqueux et alcoolique d'Hypoxis sur la croissance d'*E.coli*.

Les 2 extraits ont bloqué 100% de la croissance bactérienne à la concentration de 62,5 µg/ml, effet moins puissant que celui de la ciprofloxacine qui parvient au même résultat pour une concentration de 0,1 µg/ml.

Cependant les auteurs considèrent que la consommation quotidienne d'infusions de racine d'Hypoxis ne fournit que des taux sériques faibles de principes actifs (estimé à 18,5 µg/ml), taux inférieur à celui d'un effet antibactérien. Ils concluent néanmoins à l'intérêt de chercher à produire des extraits plus concentrés.

En 2007, *Laporta et al.* (129) ont testé l'effet antimicrobien d'un extrait d'Hypoxis et de solutions d'hypoxoside et de roopérol sur *S. aureus* et *E. coli*.

Les 3 solutions ont démontré leur capacité à inhiber la croissance bactérienne, mais avec un effet plus important sur *S. aureus*.

Le roopérol inhibe *E. coli* à 0,08 mg/ml et *S. aureus* à 0,02mg/ml, l'hypoxoside inhibe *E. coli* à 1,5mg/ml et *S. aureus* à 0,8mg/ml et l'extrait d'Hypoxis inhibe *S.aureus* à 3mg/ml et *E. coli* à 1,5mg/ml.

Le témoin néomycine inhibait les deux bactéries pour une CMI de 0,1 mg/ml.

On retient que le roopérol possède une action 5 fois plus puissante que la néomycine sur *S. aureus* par le biais de sa capacité à perturber les membranes contenant des phosphatidylglycérols.

Au contraire, le faible effet sur *E. coli* pourrait être lié au fait que le roopérol et l'hypoxoside auraient des difficultés à pénétrer la barrière lipopolysaccharidique bactérienne, limitant la diffusion dans l'espace périplasmique vers la membrane bactérienne.

Ces données confirment l'action d'hypoxis sur *E. coli* et d'autres bactéries, expliquant l'utilisation traditionnelle de la plante lors de certaines infections, y compris celles du tractus urinaire.

Effet antalgique :

En 2006, *Ojewole et al.* (116) ont testé l'effet antalgique d'un extrait aqueux de tubercule d'Hypoxis chez la souris versus contrôle.

Les souris ont reçu des doses croissantes d'extrait de 50mg à 800mg/kg pendant 48 heures afin de déterminer la DL_{50} . Jusqu'à 1600 mg/kg, aucun effet toxique n'a été observé. Les signes de toxicité sont apparus pour une dose supérieure à 1800mg/kg, ce qui a permis de déterminer une DL_{50} à 1948,57mg/kg, laissant donc entrevoir une innocuité assez grande à son utilisation.

Sur un test de brûlure par plaque chauffante à 45°C, les chercheurs ont observé les délais d'apparition des signes d'évitement au stimulus (léchage, tentative de fuite), le test étant réalisé 3 fois en 2h sur chaque souris avant traitement.

Ensuite, les souris ont été traitées par injections intra-péritonéales d'extraits d'Hypoxis à concentrations croissantes ou par morphine à 10mg/kg, le groupe contrôle recevant un Placebo.

Le test de brûlure était refait 20 minutes après.

Les auteurs ont observé un effet antalgique significatif, concentration dépendant, chez les souris ayant reçu l'extrait d'Hypoxis. Le temps de fuite dans le groupe contrôle était de 10,6s, alors qu'il était de 18,3s pour le groupe ayant reçu la plus forte concentration de l'extrait (800 mg/kg) et de 21,2 s pour le groupe ayant reçu de la morphine.

Le pourcentage de protection de l'extrait a été établi à 71,8% et celui de la morphine à 99,5%.

Ce premier test a été complété par un test de brûlure chimique à l'acide acétique.

Les souris ont été réparties en un groupe non traité, en plusieurs groupes recevant des doses croissantes intra-péritonéales d'extrait d'Hypoxis et un groupe recevant du diclofénac 100mg/kg en intra-péritonéal. Le test était réalisé 20 minutes après l'injection intra-péritonéale, par une injection de 0,2ml d'acide acétique à 0,3% dans une patte. Le critère de jugement était le nombre de contorsions abdominales ou d'étirements présentés par la souris.

Les auteurs ont démontré l'effet analgésique dose-dépendant des extraits d'Hypoxis. Le groupe non traité réalisant en moyenne 74 contorsions, alors que le groupe traité par la plus forte concentration d'extrait n'en faisait que 12,3 et celui recevant du diclofénac 4,42.

Le pourcentage de protection était de 83,4% pour l'extrait dosé à 800mg/kg et de 94,1% pour le diclofénac.

Les auteurs ont aussi conclu à l'effet normoglycémiant, antalgique et anti-inflammatoire de l'hypoxis.

Ces propriétés analgésiques étant attribuées à un effet périphérique anti-inflammatoire (inhibition des COX et LOX) et à un effet central par l'inhibition de certains récepteurs centraux spécifiques récepteurs aux opioïdes (μ , δ et κ), dont l'activation aboutit à une diminution de la libération des médiateurs de la douleur comme la substance P.

➤ Conclusion :

De nombreuses données scientifiques sont en faveur de l'utilisation de l'Hypoxis dans l'HBP.

In vitro et sur les études animales, l'utilisation de tubercules entiers, d'extraits plus ou moins purifiés ou d'extraits enrichis en β -sitostérol et en roopérol laissent entrevoir de véritables effets anti-inflammatoire, antioxydant, antiseptique ou antalgique, tous utiles lorsqu'on connaît la physiopathologie complexe et intriquée des SBAU liés à l'HBP.

Chez l'homme, les études attestent d'une amélioration nette des indices de satisfaction des patients (IPSS, QoL), d'une amélioration plus modérée mais supérieure au Placebo en terme d'urodynamie, alors que le volume prostatique ne varie pas.

Bien entendu, des études complémentaires sont toujours nécessaires pour préciser l'identification des composés réellement actifs, leurs techniques d'extraction ou de purification et mieux appréhender la pharmacodynamie et l'innocuité de ceux-ci.

Néanmoins, de forts arguments plaident pour une tolérance bonne voire excellente de cette plante ou de ses dérivés. Le tubercule d'Hypoxis entier est largement consommé en Afrique sans effet notable et les extraits d'hypoxoside employés en cancérologie ne sont associés à aucune déclaration d'événement toxique.

De rares cas de toxicité néphrologique, myocardique ou de dysrégulation de la pression artérielle ont été rapportés chez l'animal ou chez l'homme, tous avec une imputabilité faible.

Une suspicion d'interaction du roopérol avec certains médicaments antirétroviraux au niveau du CYP3A4 est en cours d'investigation. (45,117)

VIII – Associations phytothérapeutiques

L'excellente tolérance de la phytothérapie et les différents mécanismes d'action possibles des extraits étudiés sur les processus pathologiques actuellement connus de l'HBP invitent à imaginer qu'une action plurimodale par l'association de plusieurs plantes serait synergique, ou du moins plus efficace que l'emploi d'une plante seule.

➤ *Serenoa repens* et *Urtica dioica* :

C'est l'association de plantes pour laquelle le plus d'essais ont été réalisés.

Il existe déjà plusieurs spécialités les regroupant dont le Prostagutt®-Forte commercialisé par le laboratoire Schwabe Pharma qui associe dans une capsule 160 mg d'extrait mou de *Serenoa Repens* et 120 mg d'extrait sec de racines d'ortie.

Dans la littérature consacrée à ce mélange, 4 essais cliniques majeurs évaluant l'efficacité clinique de cette association phytothérapique en comparaison avec un placebo, le finastéride et la tamsulosine, se distinguent.

Le plus ancien réalisé par *Metzker et al.* date de 1996 (131). L'essai monocentrique randomisé en double aveugle sur 24 semaines a comparé un groupe Placebo avec une association de 160mg d'extrait de *Serenoa* + 120mg d'extrait de racines d'ortie.

Les auteurs ont observé une amélioration significative du score IPSS de 7,5 points (18,6 à 11,1) dans le groupe phytothérapie versus 1,4 points pour le groupe placebo (19,0 à 17,6).

Puis en 1997, *Sökland et Albrecht* (132,133) ont publié un essai randomisé multicentrique en double aveugle de 48 semaines chez 516 hommes atteints d'HBP légère à modérée (score I et II de la classification d'Alken).

Cette étude a comparé l'efficacité d'une association nommée PRO 160/120 (160 mg d'extrait mou de *Serenoa Repens* +120 mg d'extrait sec de racines d'ortie) 2 gélules /jour à celle du finastéride 5mg/jour.

Les critères de jugement étudiés toutes les 6 semaines ont associé les scores IPSS et QoL, des données urodynamiques (VP, Dmax, Dmoyen, Volume mictionnel) et une vérification de la tolérance.

Le VP n'a pas diminué dans le groupe PRO alors qu'il avait réduit de 6,8ml dans le groupe finastéride (44 ml à 37ml).

Le Dmax était amélioré sans différence significative dans les 2 groupes (de 12,7 à 14,6 ml/s soit 15 % pour le groupe PRO et de 12,8 à 15,2 ml/s soit 18,7 % pour le groupe finastéride).

Le Dmoyen a augmenté dans les 2 groupes sans différence significative.

Le Volume mictionnel n'est modifié dans aucun groupe.

Le score IPSS est amélioré dans les 2 groupes sans différence significative, que ce soit à 24 ou à 48 semaines (groupe PRO amélioré de 4,8 points soit 42,5% versus 5,6 points soit 47% pour le groupe finastéride).

Le score QoL est amélioré de 3,2 points pour le groupe PRO et de 3,6 points pour le groupe finastéride, différence non significative.

Le groupe PRO a présenté moins d'effets secondaires (74 pour 52 patients) que le groupe finastéride (96 pour 54 patients). Il s'agit essentiellement de céphalées, de troubles de l'érection et d'une diminution du volume d'éjaculation.

Les auteurs concluent à une efficacité clinique et urodynamique équivalente des 2 traitements, mais avec une meilleure tolérance de l'association PRO et un coût moindre. Ils recommandent donc le PRO comme premier choix thérapeutique en cas d'HBP légère à modérée.

Dans une publication ultérieure datant de 2000, *Sökland* (133) démontre que le VP (> ou < 40 ml) n'avait aucune valeur prédictive sur l'efficacité du traitement en terme de Dmax ou de score IPSS.

Dans un article publié en 2005, *Loptakin et al.* (134) rapportent une étude clinique prospective, multicentrique comparant le PRO contre placebo chez 250 hommes souffrant d'HBP modérée à sévère.

L'étude commençait par 15 jours de Placebo afin d'évaluer les patients éligibles pour l'étude.

Ensuite les patients ont été randomisés en double aveugle pour 24 semaines, un groupe recevant PRO et l'autre un placebo.

Puis, le protocole était ouvert jusqu'à 48 semaines et tous les patients recevaient PRO.

Les critères de jugement qui ont associé les scores IPSS et QoL, des paramètres cliniques (visite médicale, tolérance, TR, bilan sanguin) et urodynamiques et une évaluation de la compliance ont été enregistrés toutes les 4 semaines dans la première phase, puis toutes les 8 semaines.

Au terme des 24 semaines, le score IPSS moyen initial de 17 était significativement plus amélioré dans le groupe PRO (- 6 points, soit 35%) qu'avec le placebo (- 4 points, soit 23%), tant sur les symptômes irritatifs qu'obstructifs.

Parmi les patients ayant une HBP initiale modérée (IPSS 14-19), aucun patient traité par PRO n'a aggravé son score IPSS versus 3,4% dans le groupe placebo, 73 % sont restés dans un score situé entre 8 et 19 versus 82 % dans le groupe placebo et 27% ont diminué leur score IPSS en dessous de 8 versus 15% dans le groupe placebo.

Parmi les patients ayant une HBP initiale sévère (IPSS > 19), seuls 14% des patients traités par PRO sont restés en stade sévère versus 30% du groupe placebo, 84% des patients PRO sont redescendus dans un score situé entre 8 et 19 versus 60% dans le groupe placebo et 3% versus 9% sont redescendus avec un score < 8.

Toutes classes confondues, 43,3% des patients du groupe PRO ont amélioré leurs IPSS versus 29,5% dans le groupe placebo. A l'inverse, aucun patient PRO ne s'est aggravé versus 2,5% dans le groupe placebo.

Le Dmax est modérément amélioré sans différence significative entre les 2 groupes.

La tolérance a été excellente dans les 2 groupes, seul un effet indésirable imputable à la spécialité PRO (diarrhée modérée) a été enregistré.

Durant la période ouverte des 24 - 48 semaines, tous les patients sous placebo ont retrouvé un score IPSS équivalent à ceux ayant toujours pris le PRO avec une diminution globale de moins 7 points (-41,2%) en 48 semaines.

Les auteurs ont donc conclu à une efficacité supérieure au placebo et à la bonne tolérance de la spécialité PRO. L'efficacité thérapeutique étant démontrée dans la période ouverte marquée par le rattrapage des patients Placebo en terme d'IPSS.

Ils interprètent aussi la faible amélioration du Dmax par le fait qu'il s'agit d'une mesure variable d'une technique à l'autre et aussi en fonction des moments de la journée pour un même patient, ce qui empêche de conclure de manière fiable. Ils accordent plus d'importance au score IPSS qui reflète la vie réelle du patient.

Leur analyse souligne aussi le fait que le PRO diminuant l'IPSS de 41,2% en 48 semaines, devient plus efficace que les α -1 bloquants, pour lesquels une diminution moyenne de 30 à 40% est recensée dans la méta-analyse de *Djavan et al.* (135) qui collige 25 essais cliniques.

Cette analyse étant étendue au finastéride qui ne diminue l'IPSS que de 3,3 points en 4 ans dans l'étude de *Mc Connel* (136) versus 7 points en 1 an pour le PRO.

L'étude princeps de *Loptakin et al.* de 2005 a été complétée par les mêmes auteurs par la poursuite de l'essai en ouvert sur 219 patients et 48 semaines supplémentaires, tous les patients recevant PRO (137). Les mêmes critères de jugement ont été utilisés.

Au terme des 2 ans de traitement, l'IPSS était amélioré de 9 points (-52,9%) et le score de QoL de 50% (4 à 2). Le Dmax était diminué de 19%, le Dmoyen de 19% et le VP de 6,7%.

45,2% des patients ayant une HBP initiale modérée sont passés en symptomatologie légère (IPSS < 8) et seuls 6,4% ont évolué en sévère (>19). Les autres sont restés en symptomatologie modérée (14-19).

40,4% des patients ayant une HBP sévère sont passés en stade modéré (14-19) et 40,4% en stade léger (<14). Seuls 11,5% n'ont pas été améliorés.

Un seul effet indésirable d'imputabilité médiocre (anomalie de la flore intestinale) a été enregistré.

Les auteurs concluent au renforcement de l'effet de PRO avec le temps (2ans), effet qui devient supérieur à celui du Palmier (320mg/jour pendant 2 ans), qui n'améliore l'IPSS que de 41% de l'étude de *Pytel et al.* (138). Ils concluent que le PRO a probablement la capacité de ralentir le cours naturel de la maladie HBP.

Ils pointent aussi du doigt que l'effet tardif mais réel de PRO sur le Dmax est supérieur à celui de l'étude de *Marberger et al.* (139) après 2 ans de finastéride.

Bondarenko et al. (140) ont réalisé en 2002 un essai multicentrique prospectif en double aveugle sur 60 semaines, comparant l'efficacité de PRO à 2 capsules/jour avec la tamsulosine 0,4mg/jour chez 140 patients souffrant de SBAU en rapport avec une HBP modérée à sévère.

L'IPSS initial moyen (20) a été amélioré de 9 points dans les 2 groupes et 32,4% des patients sous PRO ; 27,9% des patients sous tamsulosine ont présenté une nette amélioration de leurs symptômes, les déclassant de ce fait en stade léger ($IPSS \leq 7$) à la fin de l'essai.

Le QoL a été amélioré de 2 points chez PRO et de 1 point chez tamsulosine (valeur de base 3 pour PRO et 4 pour tamsulosine).

Les effets indésirables apparaissaient plus fréquemment sous tamsulosine que sous PRO.

Cet essai démontre au moins une équivalence thérapeutique entre les deux thérapies.

L'association *Serenoa repens* + Ortie Dioïque est plus efficace à long terme que le placebo en améliorant très sensiblement les scores IPSS et QoL. Un effet urodynamique est obtenu aussi sur le long terme, ce dernier bénéfice n'étant pas retrouvé si évidemment.

Cette association semble au moins aussi efficace voire plus efficace que les 5-ARI ou les α -1 bloquants sur le long terme, avec un coût moindre et une tolérance bien meilleure.

Un effet synergique entre les 2 plantes semble exister, car l'efficacité en terme d'amélioration de l'IPSS est supérieure à celle de l'Ortie dioïque seule (30 à 40%) (79,80) et à celui de *Serenoa repens* seul (28 à 41%) (53). Cependant, ces comparaisons sont à manier avec précaution, les études n'ayant pas les mêmes méthodologies.

➤ *Pygeum Africanum* et *Urtica Dioïca* :

En comparaison du Palmier de Floride, très peu d'essais ont été effectués pour l'association Prunier d'Afrique + Ortie Dioïque.

Krzeski et al. (141) en 1993 ont publié un essai en double aveugle, sur 8 semaines et 134 patients, sans groupe contrôle, comparant deux posologies d'une association d'extraits de Prunier d'Afrique + d'Ortie dioïque, soit à la posologie dite standard de 25mg d'extrait de Prunier + 300mg de racine d'ortie, soit à demi-dose.

Les critères de jugement étaient la variation entre le début et la fin de l'essai du Dmoyen, du VR et le nombre de nycturie.

Au terme de l'essai, toutes les constantes étaient significativement améliorées dans les 2 groupes, sans différence entre eux. La tolérance a été excellente avec 5 effets secondaires bénins.

Les auteurs concluent à une excellente efficacité, même de faibles doses, de l'association mais l'étude souffre de l'absence de groupe Placebo.

Melo et al. (142) en 2002 ont réalisé un essai randomisé en double aveugle sur 49 patients atteints d'HBP légère à modérée, comparant un Placebo à la prise quotidienne, pendant 6 mois, d'une association de 25mg d'extrait d'écorce de *Pygeum africanum* et de 300mg d'extrait de racines d'ortie.

L'évaluation mensuelle enregistrait les scores IPSS, QoL, les effets indésirables, ainsi que le Dmax en début et à la fin de l'essai.

Les résultats montrent une amélioration équivalente du score IPSS (4,7 versus 4,4 points) dans les 2 groupes, l'absence d'amélioration du score QoL, et une faible amélioration équivalente dans les 2 groupes du Dmax (1,1 versus 1,2 ml/s).

Le taux d'effets secondaires est faible et équivalent dans les 2 groupes.

Les auteurs concluent à l'absence d'efficacité de cette association, ce qui est très étonnant puisque le Prunier d'Afrique seul ou les extraits d'Ortie ont démontré séparément une efficacité thérapeutique. On remarque néanmoins que les posologies de Prunier utilisées sont seulement de 25mg alors que l'AMM stipule une posologie de 100mg/j et que les études sur l'Ortie considèrent

que les posologies minimales sont de 300 à 600mg/jour ; certains travaux ont même validé les extraits de racines d'Ortie à 1 200 mg/j.

➤ *Serenoa repens* et *Cucurbita pepo.* :

En 1989, *Carbin et Eliasson* (143) ont réalisé un premier essai en double aveugle sur 26 patients avec une préparation nommée CURBICIN®, associant 160mg d'extrait standardisé de graines de *Cucurbita pepo* L. + 15mg d'extrait standardisé de fruit de *Serenoa repens*.

Ils ont pu observer une diminution significative des mictions diurnes ou nocturnes, une amélioration du débit urinaire et du VR. Toutefois, ces améliorations n'étaient pas significatives entre les 2 groupes.

La même équipe a donc publié en 1990 (144) un nouvel essai multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 3 mois, sur 53 patients atteints d'une HBP légère à modérée, comparant un Placebo (n=27) contre CURBICIN® (n=26) à la posologie quotidienne de 960mg d'extrait de pépins de courge + 480mg d'extrait de fruit de *Serenoa repens*.

Les critères de jugement étaient : la durée de la miction, le débit urinaire, le VR, les fréquences mictionnelles diurnes et nocturnes ainsi que l'appréciation subjective des patients sur leur dysurie.

Dans le groupe Placebo, aucune amélioration des paramètres objectifs n'a été enregistrée et les patients n'ont pas déclaré d'amélioration subjective.

Dans le groupe CURBICIN®, le Dmax a augmenté de 3,0ml/s, la durée de miction a réduit de 2,4s (16,2 à 13,8 s), le VR de 42,5 ml (135 ml à 92,5 ml) et le nombre de mictions diurnes et nocturnes ont diminué respectivement de 1 et de 0,6. Plus de la moitié des patients du groupe CURBICIN® ont relaté une nette amélioration subjective de leur dysurie et 22 patients qualifient la thérapie d'efficace à très efficace.

Les auteurs recommandent donc l'utilisation de cette association pour les hommes souffrant de troubles urinaires légers à modérés en rapport avec une HBP et pour ceux qui préfèrent retarder la chirurgie.

L'essai clinique de *Hong et al.* de 2009 (97) présenté dans le chapitre concernant les courges avait comparé sur un an l'efficacité d'un Placebo, de 320mg d'huile de pépins de courge seule, de 320mg d'huile de palmier nain seule et de l'association des 320mg d'huile de pépins de courge et de 320mg d'huile de palmier nain.

Le groupe des patients ayant été traité par l'association des deux plantes avait une bien meilleure réduction de l'IPSS à la fin de l'essai (75,3% contre 39% dans le groupe placebo, 58% pour le groupe huile de pépins de courge et 50,3% dans le groupe huile de palmier nain).

Ce résultat était encore plus net pour le score QoL avec une amélioration de 57,9% pour l'association contre 12,5% (Placebo), 40,5% (courge seule) et 38,9% (palmier nain seul).

Seul le groupe traité par l'association a vu son taux de PSA diminuer jusqu'à 41,7%.

Le VP n'a changé dans aucun des groupes.

Le Dmax avait augmenté de 15% dans le groupe huile de pépins de courge, de 51% dans le groupe huile de palmier nain, valeur atteinte mais sans amélioration lors de la prise de l'association.

La tolérance est excellente.

Seul l'essai de *Hong et al.* peut être analysé en raison des posologies standards utilisées. Leurs résultats confirment que l'association phytothérapique *Serenoa repens* et *Cucurbita pepo* donne certainement de meilleurs résultats sur les scores de qualité de vie et certains paramètres urodynamiques que la prise isolée de plantes déjà réputées actives.

Toutefois, là encore les cohortes sont faibles et les travaux doivent être contrôlés ou complétés.

➤ *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Cucurbita pepo*, *Epilobium parviflorum* et lycopènes :

Plus récemment en 2013, *Coulson et al.* (145) ont publié un essai en double aveugle d'une durée de 3 mois chez 57 hommes atteints d'HBP comparant un Placebo (n=25) contre la spécialité ProstateEZE Max® associant 160mg d'huile de graines de *C. pepo*, un extrait d'*E. parviflorum* (équivalent à 500 mg d'herbe séchée), 2,1mg de lycopènes, 15g de tiges séchées de *P. africanum*

standardisé en β -sitostérol et 660mg de feuilles séchées de *Serenoa* séchée dans une capsule prise une fois/j (n=32).

La surveillance mensuelle vérifiait la compliance, le score IPSS, les fréquences mictionnelles diurnes et nocturnes, la fonction hépatique, le taux de PSA et l'ionogramme.

Dans le groupe placebo, aucun paramètre ne fût amélioré de manière significative à l'issue de cette étude.

Dans le groupe ProstateEZE Max®, l'IPSS a diminué progressivement pour atteindre une réduction de 6 points (18,5 à 12,5) soit de 35,9%.

Cette amélioration s'était surtout faite ressentir au niveau des symptômes obstructifs (déclenchement de la miction).

La fréquence mictionnelle a baissé de manière significative le jour (7,2 à 5,9 mictions) et la nuit (2,8 à 1,8).

Aucune modification biologique n'est enregistrée.

Aucun effet indésirable sévère n'a été déclaré.

Cette étude clinique sur le mélange ProstateEZE Max® tend à montrer l'efficacité d'un mélange phytothérapique sur les symptômes urinaires, en normalisant le nombre de mictions diurnes, tout en garantissant une excellente tolérance.

Probablement, de nouvelles études devraient être imaginées pour tester les associations phytothérapiques les plus efficaces sur le long terme. En effet, la multiplicité des composés chimiques disponibles dans plusieurs plantes laisse à penser que l'action sur l'HBP aura plus de chance d'être plurimodale en terme physiopathologique, au moins additive, peut-être synergique.

➤ Autres :

Parmi la multitude d'associations phytothérapeutiques commercialisées, certaines ont été évaluées. Cependant, très peu ont fait l'objet d'études rigoureuses. Il existe une faiblesse méthodologique assez marquée ; très peu de groupe placebo, utilisation de critères de jugement non reconnus, cohortes disparates et durées d'étude trop limitées.

Cependant, une idée positive d'efficacité parvient à émerger.

L'étude randomisée de *Shi et al.* (146) de 2008, comparant l'efficacité du Prostataplex® (*Serenoa repens* + vitamine A + phytostérols + lycopènes + huile de pépins de courge + huile de palme + sélénium) contre placebo, chez 92 patients atteints d'HBP.

Au terme des 12 semaines d'étude, les auteurs ont observé une amélioration significative du Dmax (+ 3 ml/s) pour le groupe traité comparé au placebo.

En 2010, *Pavone et al.* (147) ont testé l'association IPB-tre® (320mg de *Serenoa repens*, 120mg d'ortie dioïque et 5mg de *Pinus pinaster*) chez 320 hommes souffrant d'HBP, de prostatites chroniques ou de douleurs génito-pelviennes sur une durée de 4 à 48 semaines.

Dans tous les cas la spécialité a été très bien tolérée. 85% des patients ont déclaré un bénéfice significatif surtout par amélioration des signes irritatifs et des nycturies. Cependant aucune modification du VP et du Dmax n'a été observée.

En 2010 aussi, *Bercovich et al.* (148) ont organisé un essai randomisé de 6 mois comparant l'association Pluvio® (167 mg d'huile de soja + 167mg d'avocat + 160mg extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* + 300mg d'extrait sec de racines d'ortie dioïque + vitamine B₁ + zinc + vitamine E) à un groupe contrôle non traité.

L'IPSS, le bilan urodynamique, les nycturies et le VR se sont améliorés de façon importante dans le groupe Pluvio® en comparaison avec le groupe contrôle. Le taux de PSA ainsi que le VP ne sont modifiés dans aucun groupe. La tolérance du produit a été jugée bonne.

En 2010 encore, *Morgia et al.* (149) ont comparé la spécialité Profluss® (5mg de lycopènes + 50µg de sélénium + 320mg d'extrait huileux de *Serenoa repens*) à la prise de *Serenoa repens* seul sur 102 patients atteints de prostatites chroniques ou de douleurs pelviennes au cours d'un essai randomisé de 8 semaines.

Le score IPSS et le score du National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) ont diminué dans les 2 groupes mais de manière plus importante dans le groupe Profluss®. La tolérance a été jugée excellente. Ces résultats soulignent l'effet anti-inflammatoire d'une telle association et le potentiel bénéfique en cas d'HBP.

IX - Comparaison phytothérapie et allopathie

Très peu de données sont actuellement disponibles concernant ce type de comparaison.

La plante la plus testée contre un inhibiteur de la 5 α -réductase ou un α -1 bloquant est *Serenoa repens*.

Pourtant, ce type d'essai serait utile pour positionner la place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'HBP. En effet, si une efficacité thérapeutique comparable pouvait être démontrée, cela pourrait élargir l'arsenal thérapeutique des médecins au moins dans la prise en charge de première intention de l'HBP non compliquée.

➤ Serenoa repens :

Carraro et al. (150) ont publié en 1996 un essai multicentrique randomisé en double aveugle sur 6 mois, incluant 1098 patients atteints d'HBP modérée, comparant les effets de 320mg de *Serenoa repens* (Permixon®) à ceux du finastéride 5 mg (Proscar®).

Les contrôles de la 6^{ème}, 13^{ème} et 26^{ème} semaine incluaient des paramètres urodynamiques, l'évaluation de l'IPSS et du QoL, les mesures du VR, du VP et du taux de PSA.

Dans les deux groupes, l'IPSS initial de 15,7 a diminué de manière rapide et durable de 5,8 points (37%) pour le groupe Permixon® et de 6,2 points pour le groupe Proscar® (39%).

Plus de 70 % des patients de chaque groupe ont déclaré une amélioration de la QoL (38% pour le groupe Permixon® versus 41% pour le groupe Proscar®).

Les patients du groupe Proscar® ont déclaré tout le long de l'essai une détérioration de leur fonction sexuelle significativement plus importante, différente que dans le groupe Permixon®.

Le Dmax et le D moyen ont augmenté de manière significative dans les deux groupes, respectivement de 25% et 15% pour le groupe Permixon®, et 30% et 20% pour le groupe Proscar®. Seul le groupe Proscar® a connu une diminution significative du VP et du taux de PSA, ce qui confirme l'activité anti-androgénique de la molécule.

Les auteurs concluent à une efficacité clinique statistiquement comparable des 2 médicaments mais avec un taux d'effets secondaires sérieux en défaveur du finastéride (libido, impuissance et troubles de l'éjaculation).

Glemain et al. (151) ont coordonné en 2002 l'étude multicentrique OCOS comparant Omix® seul (n=161) contre Omix® + *Serenoa repens* (n=168) pendant un an sur 329 patients atteints d'HBP modérée à sévère.

Les paramètres étudiés incluaient les scores IPSS et QoL, l'échelle d'amélioration du score IPSS, les symptômes de la phase de remplissage et mictionnelle, le Dmax, la fonction sexuelle (score Brief Male Sexual Function Inventory), l'observance et la recherche d'effets indésirables.

L'IPSS est amélioré sans différence de délai dans les 2 groupes, sans différence statistique significative (5,2 points dans le groupe Omix® versus 6,0 points dans le groupe de l'association). L'ampleur d'amélioration de l'IPSS est cotée « très bonne » chez 40,8% des patients du groupe Omix® versus 42,8% du groupe de l'association sans différence significative.

Aucune différence d'action des 2 groupes sur le QoL.

Aucune différence significative non plus pour l'amélioration des symptômes de la phase mictionnelle et de remplissage et le Dmax.

Le score BMSFI et la survenue d'effets secondaires sont équivalents dans les 2 deux groupes.

Les auteurs concluent à l'absence d'intérêt à associer ces deux plantes.

Ces résultats sont confirmés par *Ryu et al.* (152) en 2015 dans une étude similaire qui ne retrouve qu'un petit avantage statistique en faveur de l'association concernant la diminution des symptômes de la phase de remplissage.

Debruyne et al. (153) ont publié en 2002 une première étude multicentrique randomisée d'une année comparant l'efficacité de la tamsulosine 0,4mg (n=273) à celle du Permixon® 320mg (n=269) chez des patients atteints d'HBP modérée à sévère.

Les critères de jugement enregistrés à la 2^{ème}, 6^{ème}, 13^{ème}, 26^{ème}, 39^{ème} et 52^{ème} semaine ont associé : l'IPSS, le Dmax, le VP, le taux de PSA ainsi qu'un questionnaire MSF-4 évaluant la fonction sexuelle (libido, érection, orgasme et éjaculation).

Le score IPSS initial de 15,4 a diminué de manière significative dans les 2 groupes. Elle a été rapide dans le groupe tamsulosine pour atteindre 11 dès le 3^{ème} mois puis se stabiliser. Elle a été lentement progressive dans le groupe Permixon® pour atteindre 10,8.

Aucune différence significative d'efficacité sur les symptômes irritatifs et obstructifs entre les 2 groupes durant l'essai.

Amélioration équivalente du Dmax de 1,9ml/s sous Permixon® et de 1,8ml/s sous tamsulosine, soit 20% d'amélioration chez plus de la moitié des patients.

Le VP et le taux de PSA n'ont pas été modifiés.

Aucune différence sur le score de la fonction sexuelle ne fût rapportée entre les 2 groupes.

86 patients sous tamsulosine ont rapporté un effet indésirable justifiant l'arrêt du traitement dans 29 cas.

77 patients traités par Permixon® ont rapporté un effet indésirable justifiant l'arrêt du traitement dans 27 cas.

Les problèmes d'éjaculation rétrograde étaient beaucoup plus fréquents chez les patients sous tamsulosine que chez ceux sous Permixon® (15 vs 2).

Six patients dans chaque groupe ont présenté une RAU, ce qui est le témoin du stade évolué de l'HBP pour certains des patients inclus.

Les auteurs concluent que les deux thérapies offrent donc une efficacité thérapeutique comparable bien que le Permixon® semble mieux toléré au niveau sexuel.

Debruyne et al. (154) ont complété leurs travaux en publiant en 2004 l'étude PERMAL. Cet essai randomisé en double aveugle conduit sur un an a comparé le Permixon® (prise de 320mg/jour) et la tamsulosine 0,4 mg sur 124 patients atteints d'HBP sévère.

Au terme de l'étude, le score IPSS était diminué de 7,8 points sous Permixon® versus 5,8 sous tamsulosine, différence atteignant presque le seuil de significativité.

Le score QoL était amélioré dans les 2 groupes sans différence significative (1,2 pt sous Permixon® versus 0,9 pt sous tamsulosine).

L'amélioration des symptômes irritatifs et obstructifs a été plus forte dans le groupe Permixon® (2,9 vs 1,9) que dans le groupe tamsulosine (4,9 vs 3,9).

Le Dmax a été amélioré sans différence significative entre chaque groupe (1,2 ml/s sous Permixon® contre 1,7 ml/s sous tamsulosine).

Le VP et le score MSF-4 sont restés inchangés, sauf l'item éjaculation rétrograde dont l'incidence dans le groupe tamsulosine a été bien supérieure au groupe Permixon®.

Le reste de la tolérance a été comparable concernant les effets classiques (maux de tête, infection urinaire, hypotension, désordre gastro-intestinaux).

Deux RAU dans le groupe tamsulosine versus 1 dans le groupe Permixon®, ce qui est cohérent avec la sévérité de l'HBP des patients enrôlés.

Hizli et al. (155) ont réalisé en 2007 une étude prospective ouverte sur 60 hommes atteints d'HBP modérée à sévère pendant 6 mois.

Les patients ont été divisés en 3 groupes. Un groupe SR (n=20) recevant 320 mg/ j de *Serenoa repens*, un groupe TAM (n=20) recevant 0,4mg/j de tamsulosine et un groupe SR+TAM (n=20) recevant les 2 traitements à la même dose.

Les critères enregistrés au 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} mois ont associé les score IPSS et QoL, la Dmax, le VR et le VP, le taux de PSA et des critères de tolérance.

Au terme de l'essai, l'IPSS avait diminué de 6,1 points dans le groupe SR, de 4,6 points dans le groupe TAM et de 4,9 points dans le groupe SR+TAM, sans différence significative entre les 3 groupes.

Le score QoL avait diminué de façon significative avec les 3 groupes, respectivement de 2,6 points (SR), 2,1 points (TAM) et de 2,2 points (SR+TAM), sans différence entre eux.

Le Dmax était amélioré de façon significative dans les 3 groupes sans différence significative entre eux.

Le VR avait diminué de manière significative sans différence entre eux pour les 3 groupes, respectivement de 28ml pour le groupe SR, de 23,6ml pour le groupe TAM et de 25,4 pour le groupe SR+TAM.

Aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable dans le groupe SR, 11 dans le groupe TAM et 4 dans le groupe SR+TAM. Ces effets indésirables incluaient des sécheresses buccales, des hypotensions, et vertiges, une diminution de la libido, des troubles de l'éjaculation et une fatigue.

➤ Cucurbita pepo :

Shirvan et al. (156) ont publié en 2012 un essai randomisé sur 92 patients atteints d'HBP non compliquée, non traitée.

Un groupe a été traité 6 mois par de l'huile de pépins de courge PROSTAFIT® 1 cp X 2/j et l'autre groupe 6 mois par de la prazosine 1 capsule 2 mg*2/j.

Les critères de jugement incluaient les scores IPSS et QoL, le VP, le taux de PSA et le bilan urodynamique.

Au terme de l'essai, l'IPSS initial de 14,5 avait diminué de façon significative dans le groupe PROSTAFIT® (de 14,5 à 9,2, soit 36%) et dans le groupe prazosine (14,5 à 8,1, soit 44%), mais sans différence significative eux.

Le score QoL a été amélioré de 50,8% pour le groupe PROSTAFIT® et de 62,7% pour le groupe prazosine, mais sans différence significative eux.

Les taux de PSA et le VP n'ont été modifiés dans aucun groupe.

Le Dmax a été porté de 14,5 à 19ml/s (31%) dans le groupe PROSTAFIT® et de 14,2 à 22ml/s (48%) dans le groupe prazosine.

Aucun effet indésirable rapporté.

Les 2 thérapies sont donc considérées par les auteurs comme étant équivalentes dans la prise en charge de l'HBP, même si les résultats sont légèrement en faveur de la prazosine, mais sans atteindre le seuil statistique.

➤ Conclusion :

Des éléments de preuve de plus en plus convaincants s'accumulent pour établir que l'efficacité de la phytothérapie peut au moins égaler celle de l'allopathie chimique classique (inhibiteurs de la 5 α -réductase et α -bloquants) avec une tolérance jugée meilleure dans le traitement de l'HBP légère à modérée.

On remarque tout de même qu'il manque de nombreux essais évaluant d'autres représentants de la phytothérapie versus l'allopathie (ortie dioïque, *Pygeum africanum*, famille des courges, genre Epilobe, Hypoxis...).

Il manque aussi des données sérieuses sur le dosage nécessaire en phytothérapie pour atteindre un effet thérapeutique, critique formulée tout le long de ce travail car elle renvoie aussi aux problèmes d'extraction et de caractérisation des composés ou fractions utiles.

Et surtout, la phytothérapie est exceptionnellement comparée en associations nombreuses (au moins 3 plantes) versus l'allopathie alors que les modes d'action de celle-ci sont plurimodaux (antiinflammatoire, anti-androgénique, antiprolifératif, antioxydant, antalgique...) et que la tolérance individuelle de chaque végétal est excellente.

Le traitement à base de *Serenoa repens* seul a déjà prouvé une efficacité égale aux autres classes thérapeutiques classiques au prix d'effets secondaires quasi inexistantes, notamment sexuels (157) ce qui impacte fortement la tolérance donc l'acceptation des traitements.

Les pépins de courge procurent aussi des résultats satisfaisants pour améliorer la symptomatologie, la qualité de vie et les paramètres urodynamiques en comparaison avec les α -1 bloquants, générateurs d'effets secondaires.

X - Autres ressources phytothérapeutiques

D'autres végétaux moins connus pour la prise en charge de l'HBP sont utilisés et parfois commercialisés sous forme de spécialités pharmaceutiques. Quelques études in vivo et in vitro sont disponibles, mais ne permettent pas de conclure sérieusement.

➤ Secale cereale : (45,49,50,52,119)

Le seigle appartient à la famille des Graminaceae. Le pollen de fleurs, récolté en Suisse ou en Suède, est transformé par digestion microbienne avec extraction par de l'eau et de l'acétone.

L'association de 60mg de cernitine T60 (extrait aqueux) à 3mg de cernitine GBX (fraction acétonique contenant du β -sitostérol) compose la spécialité suédoise Cernilton® (Laboratoire AB Cernelle) largement utilisée (USA, Japon, Corée, Argentine, Europe de l'ouest) pour traiter les SBAU liés à HBP.

Dans les années 80 à 90, plusieurs études in vitro ont été organisées afin de comprendre le mécanisme d'action de ces extraits de pollen.

Les mécanismes retenus sont la relaxation des fibres musculaires lisses du sphincter urétral par blocage des récepteurs α -adrénergiques, une augmentation de la contraction du muscle vésical, une augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales de la prostate, une inhibition de la 5- α -réductase, une augmentation des taux sériques et prostatiques de zinc et un pouvoir antiinflammatoire par l'inhibition de la synthèse des leucotriènes et PEG. Cependant aucun principe actif n'a été isolé.

Toutes les études cliniques ont rapporté une amélioration de la symptomatologie subjective et des nycturies, sans amélioration franche des données urodynamiques, hormis le Dmax.

Une étude récente de *Li et al.* (158) montre que l'efficacité de Cernilton® est comparable aux 5-ARI et aux α -1 bloquants sur une durée de 6 mois.

Toutefois, on remarque encore une fois la faiblesse méthodologique des études et l'absence de standardisation des procédés d'extraction.

De rares effets indésirables allergiques ou des nausées ont été enregistrés.

➤ *Lycopersicum esculentum* : (45, 52)

La tomate connue aussi sous le nom de *Solanum lycopersicum* appartient à la famille des Solonacea. Le fruit est extrêmement concentré en lycopènes, surtout lorsqu'il est cuit (ketchup, purée, soupe, sauce).

Les lycopènes sont aussi retrouvés en moindre quantité dans la pastèque, la goyave, la papaye, la pêche, l'abricot et les fruits rouges. Ce sont des pigments caroténoïdes à longue chaîne liposoluble.

La consommation de lycopènes est corrélée à une diminution de la survenue d'adénocarcinome prostatique et des SBAU en rapport avec une HBP. Ces bienfaits expliquent en partie la surconsommation de tomates par certaines catégories de la population.

L'effet bénéfique lors de l'HBP peut être expliqué par plusieurs mécanismes d'action : inhibition des facteurs de croissance favorisant la prolifération cellulaire, blocage du cycle mitotique entre le stade G0/G1 et la phase S, inhibition de la 5 α -réductase, modulation de la voie des COX, activité pro-apoptotique, inhibition de la synthèse des récepteurs aux androgènes (diminution du taux de PSA) ainsi qu'un puissant pouvoir antioxydant.

La DL₅₀ étant > 5000 mg/kg, la marge thérapeutique d'emploi est très rassurante mais des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, flatulences) ou allergiques sont possibles, et en cas de consommation massive, des kystes hépatiques peuvent apparaître (dépôt de lycopènes), ainsi qu'une coloration jaune-orange de la peau.

Les lycopènes sont par exemple retrouvés dans les spécialités Profluss® ou encore Prostataplex® précédemment étudiées.

➤ *Glycine max (L.) Merr* : (52,119)

Le soja, de la famille des Fabaceae, est une plante oléagineuse originaire d'Asie appréciée pour la composition de ses graines riches en isoflavones dont les deux principaux sont la génistéine et la daidzéine couramment utilisés en diététique.

Une étude épidémiologique a montré que l'incidence de l'HBP était moins importante en Asie qu'en Occident. Les facteurs génétiques n'expliquent pas à eux seuls cette constatation, car l'incidence de l'HBP augmentait lorsque ces populations migraient.

Le facteur alimentaire devenant la différence majeure, notamment au niveau de la consommation des dérivés des graines de soja. (159)

Le peu d'études in vivo réalisées suppose un effet sur l'épithélium glandulaire via l'inhibition de la 5 α -réductase ainsi que sur les cellules stromales prostatiques (génistéine), et par une action œstrogène-like qui pourrait favoriser l'élimination de la DHT.

Aucune recommandation officielle n'est publiée à ce jour quant à la consommation de produits dérivés des graines de soja.

Une étude récente datant de 2012 de *Wong et al.* (160) a permis de démontrer la supériorité des isoflavones de soja par rapport au placebo pour gérer sur une période d'un an les symptômes de l'HBP, tout en assurant une excellente sécurité clinique.

Le soja est aussi retrouvé en association dans certaines spécialités comme le Pluvio®.

➤ *Roystonea regia* : (45)

La fraction lipidique des fruits mûrs du palmier royal apporte un puissant effet antioxydant ainsi qu'une inhibition de la 5 α -réductase.

Des études menées in vivo ont montré qu'un traitement oral chez le rat améliorait l'HBP par antagonisme des récepteurs α -1 et par diminution du gonflement de la glande. L'effet était dose dépendant et plus puissant que le *Serenoa repens*, mais moins que celui de la tamsulosine.

Chez les volontaires sains, la prise de cet extrait est associée à un puissant pouvoir antioxydant sur les marqueurs plasmatiques oxydatifs, ainsi qu'à une parfaite tolérance.

➤ Autres : (45,50,88)

D'autres thérapies encore moins courantes, telles que celles à base d'extraits de Pin maritime, ou d'Epicéa sont aussi utilisées pour leur teneur en β -sitostérol.

Les extraits de fleurs de figuier de Barbarie ou nopal (*Opuntia ficus indica*) sont reconnus par la Pharmacopée britannique pour la prise en charge des SBAU liés à l'HBP, ainsi qu'en Israël. L'action serait liée à l'inhibition de la 5α -réductase et de l'aromatase, mais aussi à un effet antioxydant et antiinflammatoire.

Il n'existe aucun essai clinique pour cette indication à ce jour.

Conclusion

L'hyperplasie bénigne de la prostate est une pathologie masculine universelle devenant symptomatique dans la deuxième moitié de la vie. Elle s'aggrave avec l'âge, altère progressivement la qualité de vie et provoque des complications sérieuses en l'absence de traitement.

Le coût de sa prise en charge est élevé et va croître pour des raisons démographiques.

Les mécanismes physiopathologiques de l'HBP associent des phénomènes inflammatoires et infectieux chroniques, des désordres hormonaux, des phénomènes métaboliques complexes et des désordres auto-immuns. Les conséquences principales sont une obstruction à l'écoulement de l'urine, des phénomènes irritatifs uréthro-vésicaux et une éventuelle dysfonction sexuelle.

Le traitement actuellement proposé en France et dans un certain nombre d'autres pays est principalement l'utilisation de médicaments allopathiques (inhibiteurs de la 5 α -réductase et α -bloquants), accessoirement l'utilisation de 2 spécialités phytothérapeutiques (*Serenoa repens* : Permixon® et *Pygeum africanum* : Tadenan®) dans les cas légers à modérés et le recours à la chirurgie en seconde intention ou lors des complications, cette dernière étant associée à des effets secondaires sérieux, parfois définitifs.

Toutefois, cette attitude thérapeutique n'est pas universelle et de nombreux pays utilisent de manière plus intensive la phytothérapie, soit de manière traditionnelle, soit de manière académique.

Ce travail a rappelé les éléments de preuve ayant permis l'AMM de Permixon® et de Tadenan® et a étudié plus profondément les arguments scientifiques fondamentaux et cliniques concernant 4 autres végétaux (Ortie Dioïque, Courges, Epilobes, Hypoxis) utilisés dans d'autres pays pour traiter l'HBP.

Il en résulte que ces 6 végétaux sont constitués de composants chimiques actifs sur presque tous les mécanismes physiopathologiques de l'HBP. Ils sont aussi individuellement capables d'être plus efficaces que les placebos et ils améliorent à des degrés divers, parfois importants, les symptômes et la qualité de vie des patients.

Certains d'entre eux ont été comparés à l'allopathie chimique (inhibiteurs de la 5 α -réductase et α -bloquants) et se révèlent au moins aussi efficaces pour beaucoup moins d'effets secondaires.

Mais il est vrai que la plupart des données disponibles pour ces 6 végétaux sont facilement critiquables, car le travail de caractérisation des molécules « utiles » est très incomplet, les études sont parfois sur des faibles cohortes ou avec une méthodologie insuffisante. De même, il y a une grande dispersion dans l'utilisation de ces végétaux (tisane, graines, huile, extraits aqueux ou alcooliques,...) ce qui rend encore plus difficile les comparaisons ou l'appréciation des posologies utiles. Ces éléments participent probablement à la réputation encore faible de la phytothérapie dans cette indication.

Ce qui frappe aussi, c'est l'absence de données sérieuses pour établir une posologie efficace. Les posologies utilisées dans les études semblent parfois arbitraires et sont répétitives ou similaires dans beaucoup d'entre elles. Du fait de l'excellente tolérance de ces végétaux, on pourrait se demander si le seuil d'efficacité réelle ou maximale est atteint.

De même, dans certaines études il apparaît que l'efficacité de la phytothérapie est lente à se mettre en place et on peut aussi se demander si les essais ont été poursuivis suffisamment longtemps pour mettre en évidence une efficacité encore plus grande, ce qui rejoint aussi le problème de la posologie. Aucune étude n'est disponible sur le suivi de patients sur plusieurs années.

Enfin, les associations de phytothérapie sont trop peu étudiées. Les rares études disponibles montrent que certaines associations ont une efficacité accrue et il manque sérieusement de données sur l'association des végétaux les plus efficaces individuellement (*Serenoa repens*, Ortie dioïque, certaines Epilobes et Hypoxis).

Il est vrai qu'un nouveau paradigme est peut-être nécessaire.

Le concept d'*Evidence Based Medicine* (EBM), clef de voute de la pensée scientifique, favorise l'établissement d'un mécanisme physiopathologique unique et de sa réponse thérapeutique ciblée.

Or, les mécanismes physiopathologiques de l'HBP sont complexes et intriqués. Ils s'apparentent aux mécanismes du vieillissement, où la génétique se télescope avec la dérégulation des systèmes hormonaux, métaboliques, inflammatoires et immuns. Ces facteurs étant eux-mêmes sous l'influence de facteurs extrinsèques tels l'alimentation, l'exposition à des germes ou virus ou à des toxiques environnementaux.

On peut donc facilement comprendre que l'allopathie ne résolve pas mieux le problème tant son champ d'efficacité est réduit (inhibition de l'action de la testostérone ou de l'activité des fibres musculaires lisses) par rapport à la multiplicité des phénomènes en cause.

On peut espérer que le concept de phytothérapie, du fait de la diversité des composés actifs agissant sur des voies physiopathologiques variées, est plus adapté à cette pathologie. Néanmoins, de nouveaux travaux sont nécessaires pour :

- Mieux caractériser les composés chimiques actifs et les espèces végétales les contenant en grande quantité
- Mieux codifier les processus d'extraction, ce qui favorisera la répétabilité des études et leur comparaison
- Déterminer les posologies maximales efficaces et non toxiques
- Préciser les durées de traitement minimales ou maximales
- Vérifier l'absence de toxicité à long terme
- Déterminer quelles sont les associations phytothérapeutiques les plus efficaces
- Déterminer si l'association avec les α -bloquants est utile (spasme musculaire)
- Déterminer si l'utilisation à posologie adéquate de la phytothérapie sur des périodes longues parvient à faire baisser le volume prostatique et l'obstruction urétrale de manière à éviter les complications sérieuses de la maladie, ce qui autoriserait le traitement de stades évolués de la maladie

- Et en parallèle, déterminer si la phytothérapie peut être proposée en prophylaxie de l'HBP chez l'homme plus jeune, soit par le biais d'un processus médicamenteux soit par le conseil alimentaire.

Liste des figures :

Figure 1 : Différentiation des voies génitales internes vers 4 mois	p.4
Figure 2 : Anatomie embryologique de la prostate	p.4
Figure 3 : Position de la prostate dans le pelvis	p.5
Figure 4 : Représentation des fascias para-prostatiques	p.7
Figure 5 : Drainage antérieur (commun homme/femme)	p.8
Figure 6 : Drainage postérieur	p.8
Figure 7 : Innervation de la vessie et de la prostate	p.9
Figure 8 : Anatomie du sinus prostatique	p.11
Figure 9 : Rapports anatomiques des vésicules séminales avec la prostate	p.12
Figure 10 : Coupe transversale prostatique	p.13
Figure 11 : Coupe sagittale prostatique	p.13
Figure 12 : Stroma et acini glandulaire prostatique	p.15
Figure 13 : Sympexions dans la lumière acinieuse	p.15
Figure 14 : Micronodule d'HBP	p.20
Figure 15 : Score IPSS	p.31
Figure 16 : Exemple de débimétrie	p.33
Figure 17 : Culture de <i>Serneoa repens</i>	p.56
Figure 18 : Fruits du <i>Serenoa repens</i>	p.57
Figure 19 : Ecorce fraîchement retirée d'un Prunier d'Afrique en Guinée Equatoriale	p.62
Figure 20 : Ortie dioïque	p.68
Figure 21 : Tableau récapitulatif de la méta analyse de <i>Chrubasik et al.</i> concernant l'ortie dans l'indication d'HBP	p.80
Figure 22 : Différents représentants de l'espèce <i>Cucurbita pepo</i> L.	p.87
Figure 23 : Graines de courge	p.87
Figure 24 : <i>Epilobium angustifolium</i> sauvages	p.101
Figure 25 : <i>Epilobium grandifolium</i> et <i>parviflorum</i>	p.101
Figure 26 : Plante et tubercule d' <i>Hypoxis rooperi</i>	p.115

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Kamina P., Anatomie clinique tome 4, ed. Maloine, 3^{ème} édition, 2014, 191- 9.
- (2) Schünke et al., Atlas d'anatomie Prométhée tome 2, ed. Maloine, 2007, 256-7.
- (3) Kugler P., Anatomie Physiologie Pathologie du corps humain, ed. Maloine, 2014, 332-3.
- (4) Couchou-Meillot A. et al., Etude anatomique et comparative de la prostate de l'homme, du chien et du rat.
- (5) Université de Fribourg, Lausanne et Berne, Campus virtuel Suisse- Embryologie-CH, Corpus d'enseignement d'embryologie de la faculté de médecine, item 21.4.
- (6) Seisen T. et al., La prostate : une glande au carrefour uro-génital, Prog. Urol 2012 ; 22 : S2-S6.
- (7) Povier P. et al., Lymphatiques de la prostate. In traité d'anatomie humaine tome 2, ed. Masson, 1902, 1211-4.
- (8) Costa P. et al., Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : prévalence en médecine générale et attitude des médecins généralistes français. Résultats d'une étude réalisée auprès de 17953 patients, Prog. Urol 2004 ; 14 : 33-9.
- (9) Chartier E., Urologie ENC., ed. Med-Line, 6^{ème} édition, 2006, 217-35.
- (10) Collège Français des Urologues, Urologie, ed. Elsevier-Masson SAS, 2013, 150-61.
- (11) De La Taille A., Diaporama Adénome de la prostate, Pôles cliniques, Adénome de la prostate, www.urologie-mondor.fr
- (12) Robert G. et al., Inflammation et HBP : cause ou conséquence ?, Prog. Urol 2010 ; 20 ; 6, 402-7.
- (13) De Nunzio C. et al., The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases, Eur Urol 2012, 61 : 560-70.
- (14) Mc Vary K.T., Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH, Eur Urol, 2005, 47 : 838-45.
- (15) Platz E.A et al., Physical activity and benign prostatic hyperplasia, Arch Intern Med 1998, 158 : 2349-56.
- (16) Gorelick J.I. et al., Quantitative bacterial tissue cultures from 209 prostatectomy specimens : findings and implications, J.Urol 1988, 139 : 57-60.
- (17) Hochreiter W.W. et al., Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16 S rRNA gene based polymerase chain reaction, J.Urol 2000, 163 : 127-30.

- (18) Ponniah S. et al., PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrom. *Prostate* 2000,44 : 49-54.
- (19) Steiner G.E. et al., Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue, *Lab Invest* 2003, 83 : 1131-46.
- (20) Coulange C. et al., Répercussions de l'hypertrophie bénigne de la prostate sur le confort de vie des patients, *Prog.Urol* 1997, 7 : 63-68.
- (21) Ferreti L. et al., Dysfonction érectile et hyperplasie bénigne de la prostate : deux pathologies fréquentes de l'homme âgé, *Prog.Urol* 2012, 22 : 1-5.
- (22) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Recommandations pour la pratique clinique- Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Argumentaire*, mars 2003.
- (23) Bardon Y. et al., La prostate, symbole de la vulnérabilité masculine : une enquête qualitative AFU-IPSOS, *Prog.Urol*, 2006, 16 : 324-7.
- (24) Lacoïn F. et al., Perceptions de l'hypertrophie bénigne de la prostate par le patient et le médecin généraliste- étudeTrophée, *Prog.Urol* 2013, 23 : 50-7.
- (25) Rouprêt M. et al., Troubles sexuels associés aux maladies de la prostate, *Prog.Urol* 2012, 22 : 514-20.
- (26) Descazeaud A. et al., Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de la prostate : recommandations du CMTH de l'AFU, *Prog.Urol* 2012, 22 : 977-88.
- (27) Desgranchamps F. et al., Management of non-complicated BPH : proposition of a renewed decision tree, *World J.Urol* 2006.
- (28) Lebdaï S. et al., Prise en charge des symptômes du bas appareil urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Prog.Urol* 2014, 24 : 929-33.
- (29) Irani J., Effet de l'environnement et de l'alimentation sur l'hypertrophie bénigne de la prostate et les troubles mictionnels- interview, *Progrès FMC* 2001.
- (30) Berthélémy S., Conseil à un patient prostatique- suivi officinal, *Actualités pharmaceutiques* n° 498, 2010.
- (31) Audenet F., les nouveautés médicamenteuses dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, *Prog.Urol* 2014, 24 :13-16.
- (32) Vital Durand D., Le Jeune C., Guide pratique des médicaments Dorosz, ed. Maloine, 36^{ème} édition, 2017.
- (33) Moulin M., Coquerel A., Pharmacologie- Abrégés. Connaissances et pratiques, ed. Masson, 2^{ème} édition, 2002.
- (34) <http://ansm.sante.fr> , RCP Xatral ® LP 10 mg.

- (35) <http://ansm.sante.fr> , RCP doxazosine.
- (36) <http://ansm.sante.fr> , RCP silodosine.
- (37) <http://ansm.sante.fr> , RCP tamsulosine 0,4 mg.
- (38) <http://ansm.sante.fr> , RCP terazosine 5 mg.
- (39) Descazeaud A. et al., Effets négatifs sur la sexualité des traitements médicamenteux des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, Prog. Urol 2015, 25 : 115-127.
- (40) Barriot P., Le guide-Médicaments et iatrogénèse, ed. Lavoisier Médecine Sciences, 2015, 234-46.
- (41) <http://ansm.sante.fr> , RCP finastéride 5 mg.
- (42) <http://ansm.sante.fr>, RCP Avodart®.
- (43) De La Taille A. et al., Incidence et profil des patients avec hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique, pour lesquels les urologues instaurent une bithérapie, Prog. en Urologie-FMC, 2009, 19.
- (44) Descazeaud A., Traitement médical de l'hyperplasie bénigne de la prostate- article IDE, Prog Urol 2009, 19, 12, 890-92.
- (45) Allkanjari O., Vitalone A., What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia ?, Life Sciences 126, 2015, 42-56.
- (46) Giuliano F. et al., Effets des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 sur les symptômes du bas appareil urinaire associés à une hypertrophie bénigne de la prostate, Prog Urol 2013, 23 : 283-95.
- (47) Karsenty G. et al., Toxines botuliques : applications urologiques, Prog Urol 2006, 16 : 263-74.
- (48) Briant P.E., Ruffion A., Traitements chirurgicaux de l'hypertrophie bénigne de la prostate, Prog Urol, 2009, 19,4,274-8.
- (49) Wilt J.T. et al., Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia, Public Health Nutrition, 3(4A) :459-72.
- (50) Dreikorn K., The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia, World J Urol 2002, 19 : 426-35.
- (51) Koch E., Extracts from fruits of SawPalmetto (*Sabal serrulata*) and roots of Stinging Nettle (*Urtica dioica*) : viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms, Planta Med 67, 2001, 489-500.
- (52) Pagano E. et al., Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia- A minireview, Phytother. Res., 2014, 28 :949-55.

- (53) Wilt T.J et al., Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia : a systematic review, *Jama* 1998 Nov 11, 280 (18) : 1604-9.
- (54) Boyle P. et al., Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia, *Urology*, 2000 Apr, 55(4) : 533-9.
- (55) <http://ansm.sante.fr> , RCP Permixon 160 mg®.
- (56) Dedhia R.C, McVary K.T, Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia, *The Journal of Urology*, 2008 June, 179 : 2119-25.
- (57) Wilt T. et al., Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia-review, *Cochrane Database of systematic reviews* 1998, Issue 1, Art n° CD001044.
- (58) Lowe F.C., Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia, *Urology* 58 (Supplement 6A), 2001 December.
- (59) Barlet A. et al., Efficacy of pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia : evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study. *Wien,Klin,Wochenschr*,1990,102(22) : 667-73.
- (60) Breza J. et al., Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) : a multicentre trial in central Europe, *Curr Med Res Opin*,1998 ; 14(3) : 127-39.
- (61) Chatelain C. et al., Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia : a randomized, double-blind study, with long-term open label extension, *Urology*, 1999 Sep ; 54(3) : 473-8.
- (62) <http://ansm.sante.fr> , RCP Tadenan 50 mg ®.
- (63) *Urtica dioica* ; *Urtica urens* (Nettle)- Monograph, *Alternative Medicine Review* Volume 12, Number 3, 2007, 280-4.
- (64) Draghi F., L'ortie dioïque (*Urtica dioica* L.) : étude bibliographique (thèse), 2005.
- (65) Daovy A., L'ortie dioïque- fiche phytothérapie, *Actualités pharmaceutiques*, n°490, 2009 Nov, 53-5.
- (66) Tostain J. et al., Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, *Prog Urol*, 2004, 639 : rapports.
- (67) Nakhla A.M et al., Estradiol causes the rapid accumulation of cAMP in human prostate, *Medical Sciences, Proc.Natl.Acad.Sci, USA* 91, 1994, 5402-5.
- (68) Hryb DJ. Et al., The effects of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interactions of SHBG with its receptor on human prostatic membranes, *Planta Med* 1995 Feb ; 61(1) : 31-2.
- (69) Schöttner M. et al., Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG), *Planta Med* 1997 Dec ; 63(6) : 529-32.

- (70) Chrubasik J.E. et al., A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II : *Urticae radix*, *Phytotherapy* 14, 2007, 568-79.
- (71) Hartmann R.W. et al., Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (*Pygeum africanum*) and UR 102 (*Urtica dioica*) extracts, *Phytotherapy* 1996 Vol III (2), 121-8.
- (72) Nahata A., Dixit V.K., Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats, *Andrologia* 2012,44 : 396-409.
- (73) Moradi H.R. et al., The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia, *Veterinary Research Forum*, 2015 ; 6(1) : 23-9.
- (74) Gransser D., Spiteller G., Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots, *Planta Med* 1995 Apr ;61(2) : 138-40.
- (75) Wagner H. et al., Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots, *Phytotherapy* Vol 1, 1994, 213-24.
- (76) Konrad L. et al., Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract, *Planta Med* 2000 Feb ; 66(1) :44-7.
- (77) Hirano T. et al., Effects of stinging nettle roots extracts and their steroidal components on the Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase of the benign prostatic hyperplasia, *Planta Med*, 1994 Feb ;60(1) :30-3.
- (78) Lichius J.J., Muth C., The inhibiting effects of *Urtica dioica* roots extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse, *Planta Med*, 1997 Aug ; 63(4) :307-10.
- (79) Schneider T., Rübber H., Stinging nettle roots extract (Bazoton-Uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study after 12 months, *Urologie (A)*, 2004 ; 43 : 302-6.
- (80) Safarinejad M.R., *Urtica dioica* for treatment of Benign Prostatic Hyperplasia : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, *Journal of Herbal Pharmacotherapy* , Vol 5 (4), 2005.
- (81) Ghorbanibirgani A. et al., The efficacy of stinging nettle (*Urtica dioica*) in patients with benign prostatic hyperplasia : a randomized double-blind study in 100 patients, *Iranian Red Crescent Med J*.2013;15(1).
- (82) Ghedira K., Goetz P., *Cucurbita pepo* L. (Cucurbitaceae), Graine de courge ou citrouille, *Phytothérapie* 2013;11: 46-51.
- (83) Damiano R. et al., The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia : a narrative review, *Archivio Italiano di urologia e Andrologia* 2016 ; 88,2.
- (84) Procida G. et al., Chemical composition and functional characterisation of commercial pumpkin seed oil, *J Sci Food Agric* 2013 ;93 :1035-41.
- (85) Medjakovic S. et al., Pumpkin seed extract : cell growth inhibition of hyperplastic and cancer cells, independent of steroid hormone receptors, *Fitoterapia* 110, 2016 , 150-6.

- (86) Anton R., Plantes thérapeutiques, ed. Tec & Doc, 2^{ème} édition, 2003.
- (87) Fruhwirth G.O., Hermetter A., Seeds and oil of the Styrian oil pumpkin : components and biological activities, Eur.J.Lipid Sci.Technol 2007;109 :1128-40.
- (88) Azimi H. et al., A review of animal and studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products : perspective of new pharmacological agents, Inflammation and Allergy-Drug Targets, 2012, 11, 207-21.
- (89) Gossel-Williams M. et al ;, Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil, J Med Food 2006 ;9: 284-6.
- (90) Tsai Y.S. et al., Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats, Urol Int 2006 ;77(3) : 269-74.
- (91) Fahim A.T. et al., Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-artthritis in rats, Pharmacological research, Vol 31 n°1, 1995.
- (92) Xanthopoulou M. et al., Antioxidant and lipoxygenase inhibitory activities of pumpkin seed extracts, Food Research International 2009 ;49 : 641-646.
- (93) Schmidlin C.B., Kreuter M.H., Cucurbita pepo. Möglicher Einfluss auf hormonelle ungleichgewichte bei inkontinenz, Z Phytotherapie 2003 ; 3 :16-18.
- (94) Zhang X. et al., Effect of the extracts of pumpkin seeds on the urodynamics of rabbits : an experimental study, Journal of Tongji Medical University 1994 ; 14 (4) : 235-8.
- (95) Hamvas A. et al., experience with the Peponen® capsule in the management of benign prostatic hyperplasia, International urology and Nephrology 1991 ;23 (1) : 51-5.
- (96) Friederich M. et al., Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients, Forsh Komplementarmed Klass Naturheilds 2000 Aug; 7(4) :200-4.
- (97) Hong H. et al., Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, Nutrition Research and Practice 2009 ; 3(4) : 323-7.
- (98) Vahlensieck W. et al., Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study, Urol Int 2005 ; 94 :286-95.
- (99) Granica S. et al., Phytochemistry, pharmacology and traditional use of different *Epilobium* species (Onagraceae) : A review, Journal of Ethnopharmacology 2014 ; 156 : 316-46.
- (100) Vitalone A. et al., Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line (PZ-HPV-7) by *Epilobium angustifolium* L., Il Farmaco 56, 2001, 483-9.
- (101) Celeste M., Les effets pharmacologiques d'extraits d'*Epilobium*, Phytothérapie, 2008, 6 :150-2.

- (102) Shikov A.N. et al., Chemical composition and in vitro antioxidant evaluation of commercial water-soluble willow herb (*Epilobium angustifolium* L.) extracts, J. Agric. Food Chem. 2006, 54 : 3617-24.
- (103) Lesuisse D. et al., Determination of Oenothien B as the active 5- α -reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum*, J. Nat. Prod, 1996, 59, 490-2.
- (104) Hiermann A. et al., Studies of *Epilobium angustifolium* extracts on growth accessory sexual organs in rats, Journal of Ethnopharmacology 55, 1997, 179-83.
- (105) Vitalone A. et al., Extracts of various species of *Epilobium* inhibit proliferation of human prostate cells, Journal of Pharmacy and Pharmacology 2003 ; 55 :683-90.
- (106) Hiermann A. et al., Influence of *Epilobium* extracts on prostaglandin biosynthesis and carrageenin induced oedema of the rat paw, Journal of Ethnopharmacology, 1986 ;17 :161-9.
- (107) Juan H. et al., Anti-inflammatory effects of a substance extracted from *Epilobium angustifolium*, Agents and Actions, vol 23, 1988, 1-2.
- (108) Kiss A.K. et al., Oenothien B's contribution to the anti-inflammatory and antioxydant activity of *Epilobium sp.*, Phytomedicine 2011 ; 18 :557-560.
- (109) Steenkamp V. et al., Studies on antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis, Journal of Ethnopharmacology 2006, 103 : 71-75
- (110) Hevesi B.T. et al ;, Antioxidant and antiinflammatory effect of *Epilobium parviflorum* Schreb, Phytotherapy Research, 2009 ; 23 :719-24.
- (111) Schepetkin I.A. et al., Immunomodulatory activity of oenothien B isolated from *Epilobium angustifolium*, J. Immunol, 2009 Nov 15 ;183(10) :6754-66.
- (112) Tita B. et al., Analgesic properties of *Epilobium angustifolium* , evaluated by the hot plate test and the writhing test, Il Farmaco, 2001 ; 56 :341-3.
- (113) Pourmorad F. et al., Antinociceptive activity of methanolic extract of *Epilobium hirsutum*, Pak J Biol Sci, 2007 Aug 15 ; 10(16) : 2764-7.
- (114) Battinelli L. et al., Antimicrobial activity of *Epilobium* spp. extracts, Il Farmaco, 2001, 56 : 345-8.
- (115) <http://harzol.de>
- (116) Ojewole J.A.O., Antinociceptive , anti-inflammatory and antidiabetic properties of *Hypoxis hemerocallidea* Fisch. & C.A.Mey (Hypoxidaceae) corm (« African Potato ») aqueous extract in mice and rats, Journal of Ethnopharmacology, 2006 ; 103 :126-34.
- (117) Owira P.M.O., Ojewole J.A.O., « African Potato » (*Hypoxis hemerocallidea* corm) : A plant-medicine for modern and 21st century diseases of mankind ?, Phytotherapy Research, 2009 ;23 :147-52.
- (118) Nair V.D.P. et al., Investigation of the antioxidant activity of African Potato (*Hypoxis hemerocallidea*), J.Agric.Food Chem., 2007 ;55 :1707-11.

- (119) Meyer J.-P, Gillat D.A., Alternative medications for benign prostatic hyperplasia available on the internet : a review of the evidence for their use, BJU International, 2002 ; 90 : 41-4.
- (120) Berges R.R. et al., Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia, The Lancet, 1995 June 1 ; 345 :1529-32.
- (121) Berges R.R. et al., Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with β -sitosterol :an 18-month follow-up, BJU International, 2000 ;85 : 842-6.
- (122) Finasteride study group, Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia, Prostate, 1993 ;22 :291-99.
- (123) Christensen M.M. et al., Doxazosin treatment in patients with obstruction. A double blind, placebo-controlled study, Scand. J.Urol Nephrol, 1993 ; 27 :39-44.
- (124) Jardin A. et al., Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF group, The Lancet, 1991 ;337 :1457-61.
- (125) Kadow C., Abrams P.H., A double-blind trial of the effect of β -sitosteryl glucoside (WA 184) in the treatment of benign prostatic hyperplasia, Eur. Urol, 1986 ;12 :187-9.
- (126) Fischer A. et al., Conservative treatment of benign prostatic hyperplasia with high-dosage β -sitosterol : results of a placebo-controlled, double blind study, Uroscop, 1993 ;1 :12-20.
- (127) Guzdek A. et al., Cytokine production in human and rat macrophages and dicatechol rooperol and esters, Biochemical Pharmacology, 1996 ;52 :991-8.
- (128) Gaidamashvili M., Van Staden J., Prostaglandin inhibitory activity by lectin-like proteins from South African medicinal plants, South African journal of Botany, 2006 ;72 :661-3.
- (129) Laporta O. et al., Role of membranes on the antibacterial and anti-inflammatory activities of the bioactive compounds from *Hypoxis rooperi* corm extract, Archives of Biochemistry and Biophysics, 2007 ;467 :119-31.
- (130) Gaidamashvili M., Van Staden J., Interaction of lectin-like proteins of South African medicinal plants with *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, Journal of Ethnopharmacology, 2002, 80 :131-5.
- (131) Metzker H. et al., Wirksamkeit eines Sabal-Urtica-kombinationspräparats bei der Behandlung der benignen prostata hyperplasie (BPH), Urologie, 1996 ;B36 :292-300.
- (132) Sökeland J., Albrecht J., Kombination aus Sabal-und Urticaextrakt vs.finasterid bei PBH (Stad. I bis II nach Alken), Urologe (A), 1997;36 : 327-33.
- (133) Sökeland J., Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia : analysis of prostate volume and therapeutic outcome, BJU International, 2006 ;86 :439-42.
- (134) Loptakin N. et al., Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptom- a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, World J Urol, 2005 ; 23 :139-46.

- (135) Djavan et al., A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α -1 adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction, *Eur Urol*, 1999 ;36 :1-13.
- (136) McConnell et al., The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia, *New England J. Med*, 1998 ;338 : 557-63.
- (137) Ioptakin N. et al., 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, *Int Urol nephrol*, 2007 ;39 :1137-46.
- (138) Pytel Y.A et al., Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *Adv Ther*, 2002 ;19 : 297-306.
- (139) Marberger M.J. et al., Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia : a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study group, *Urology*, 1998 ;51 :677-86.
- (140) Bondarenko B. et al., Long-term efficacy and safety of PRO 160/120 (a combination of Sabal and Urtica extract) in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS)-short communication, *Phytomedicine*, 2003 ;10(4) : 53-55.
- (141) Krzeski T. et al., Combined extracts of *Urtica dioica* and *Pygeum africanum* in the treatment of benign prostatic hyperplasia : double-blind comparison of two doses, *Clin Ther.*, 1993 Nov-Dec ;15(6) : 1011-20.
- (142) Melo E.A. et al., Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and Stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH) : double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *International Braz J. Urol* , 2002 Sep-Oct ;28(5) :418-25.
- (143) Carbin B.E., Eliasson R., Treatment by curbicin in benign prostatic hyperplasia (BPH), *Swed. J. Biol. Med*, 1989 ;2 :7-9.
- (144) Carbin B.E. et al., Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols, *British J. of Urology*, 1990 ;66 : 639-41.
- (145) Coulson S. et al., A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max : a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy, *Complementary Therapies in Medicine*, 2013 ;21 : 172-79.
- (146) Shi R. et al., Effect of saw palmetto soft gel capsule on lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia : a randomized trial in Shanghai, China, *J. Urol*, 2008 ;179(2) : 610-5.
- (147) Pavone C. et al., Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients, *Urologia* 2010 ;77(1) : 43-51.

- (148) Bercovich E. et al., Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for benign prostatic hyperplasia versus control, *Urologia*, 2010 ;77(3) : 180-6.
- (149) Morgia G. et al., Treatment of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome category IIIA with *Serenoa repens* plus selenemium and lycopene (PROFLUSS) versus *Sereneoa repens* alone : an italian randomized multicenter-controlled study, *Urol*, 2010 ;84(4) : 400-6.
- (150) Carraro J.-C. et al., Comparion of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia : a randomized international study of 1098 patients, *The Prostate*, 1996 ;29 : 231-40.
- (151) Glemain P. et al., Tamsulosine avec ou sans *Serenoa repens* dans l'hypertrophie bénigne de la prostate : l'essai OCOS, *Prog Urol*, 2002 ;12 : 395-403.
- (152) Ryu Y.W., et al., Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men : 1 year randomized open label study, *Urol Int*, 2015 ;94(2) : 187-93.
- (153) Debruyne F. et al., Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon®) with α -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostate hyperplasia : a 1 year-randomized international study, *European Urology*, 2002 ;41 : 497-507.
- (154) Debruyne F. et al., Evaluation of the clinical benefits of Permixon® and tamsulosin in severe BPH patients- PERMAL study subset analysis, *European Urology*, 2004 ;45 :773-80.
- (155) Hizli F., Uygur M.C., A prospective study of the efficacy of *Serenoa rens*, tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia, *Int Urol Nephrol*, 2007 ;39 : 879-86.
- (156) Shirvan M.K. et al., Pumpkin seed oil (Prostafit ®) or prazosin ? Which one is better in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia, *J. Pack Med Assoc*, 2014 ;64(6) : 683-5.
- (157) Zlotta A.R. et al., Evaluation of male sexual function in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon®), tamsulosin or finasteride, *European Urology*, 2005 ;48 :269-76.
- (158) Li N.C. et al., Comparaison of differents drugs on the treatment of benign prostatic hyperplasia, *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2007 ;45(14) : 947-50.
- (159) Morton M.S et al., Lignans and isoflavonoides in plasma and prostatic fluid in men : samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom, *Prostate*, 32 :122-128.
- (160) Wong W.C et al., Isoflavones in treating watchful waiting prostate hyperplasia : a double-blinded randomized controlled trial, *J. altern complement Med*, 2014 ;18 :54-60.