

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 73**

La phytothérapie dans le traitement  
de l'hyperthrophie bénigne de la prostate

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mme Kaoutar ABAD**

*Née le 04 Décembre 1982 à Rich*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Pharmacie

**MOTS CLES:** L'hyperthrophie bénigne de la prostate – Serenoa repens – Pygeum africanum –  
Urtica dioica - epilobium sp.

JURY

**Mr. Y. CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**Mr. R. RABII**

Professeur Agrégé d'Urologie

**Mr. L. ELGUESSABI**

Professeur de Pharmacognosie

**Mr. . L. BEN SLIMANE**

Professeur d'Urologie

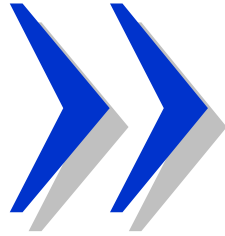
**Mr. H. FEKKAK**

Professeur Agrégé d'Urologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie - Obstétrique  
Traumatologie - Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUNI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*

Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Cardiologie

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Btissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phthisiologie  
 Pneumo-Phthisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* Enseignants Militaires

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

❧ A MONTRÉS CHER PÈRE ❧

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller.*

*Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqués.*

*Que Dieu te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeureras le flambeau illuminant mon chemin... ❧*

❧ *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE,*

*A LA PLUS MERVEILLEUSE DES MÈRES* ❧

*Maman, tu as voué toute ta vie à mon éducation et sans la moindre hésitation, tu as consenti à tous les sacrifices pour mon bonheur et mon bien être.*

*Toi, mon ange gardien, toujours présente à mes côtés et prête à me tendre la main sans concession :*

*Toi, tu m'as toujours couvert d'affection et d'amour.*

*Toi, qui supporte mes sautes d'humeur avec patience, qui me conseille avec sagesse et bon sens.*

*Comment pourrais-je t'exprimer mon adoration, mon grand amour et ma gratitude.*

*Cette thèse, fruit de mon labeur, je te la dédie avec tout mon amour et mon admiration.*

*De toutes les belles expressions pour vous remercier, aucune ne saurait le faire.*

*Puisse Dieu te prêter bonne santé et longue vie afin que je puisse te combler sans jamais te décevoir.*

*❧ A Mon Adorable et tendre Mari Aziz ❧*

*Aucun mot ne saurait exprimer*

*Mes sentiments les plus profonds envers toi.*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réaliser ce travail*

*Je t'assure que sans ton aide,*

*tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours compréhensif, toujours présent.*

*Tu es un mari exemplaire.*

*Tu es tout simplement spécial et unique mon amour.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

❧ *A MA CHÈRE SŒUR MERYEMAH, ET SON MARI*  
*HAMID* ❧

*Ma tres chere sœur «merry» bien aimée Durant tout au long de mes années d'études tu n'as ménagé ni ton temps, ni tes efforts pour me fournir aide et conseils. En témoignage de mon attachement et de mon amour fraternel, je te dédie cette thèse en te souhaitant beaucoup de bonheur de prospérité et de réussite dans ta vie professionnelle et familiale.*

*Et saches ma chère que tu étais toujours la sœur et l'amie exemplaire lorsqu'on était ensemble tu as même joué le rôle da maman J'espère que tu trouves dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond respect et ma grande reconnaissance.*

*J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'aide à réaliser tous tes vœux. A toi cher HAMID je te remercie et Je te dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de santé, de bonheur et de succès... ❧*

*❧ A MON CHER FRÈRE SIMOHAMMED, SA FEMME MARIYA &  
LEUR ENFANTS ADAM ET YASSIR ❧*

*Que Dieu vous garde et vous prête longue vie, vous épargne toutes les peines et vous comble de bonheur, de joie et de réussite.*

*Puissiez-vous réaliser tous vos vœux et rester toujours unis et solidaires... ❧*

*❧ A MON CHER FRÈRE NOUREDDINE, SA FEMME MALIKA ET  
LEURS FILLES SAFAE ET AYA ❧*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon respect, de mon affection et en vous remerciant pour la gentillesse et l'encouragement dont vous faites preuve à mon égard...*

*Que Dieu vous protège ainsi que votre petite famille et vous comble de bonheur et de réussite... ❧*

*❧ A MON CHER FRÈRE MOHCINE ❧*

*Tu as toujours été avec moi, par ton esprit et ton cœur, et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi.*

*Que cette dédicace soit le témoin de ma reconnaissance, et le gage de mon amour et mon attachement.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, t'accorder santé et longue vie pleine de bonheur et de succès... ❧*

*A MON FRÈRE OTHMANE*

*Pour toute la joie et la bonne humeur que tu insuffles dans notre quotidien. Pour tous les moments que nous avons partagés et que nous partagerons. Puisse nos liens fraternels se pérenniser.*

*Que dieu te protège. Que la force soit avec toi petit frère.*

*A MA BELLE FAMILLE : MON BEAU PERE, MA BELLE MERE,  
AMAL, YAMINE ET SAID*

*Votre gentillesse extrême et votre soutien ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon respect et mon grand amour.*

*Que dieu vous procure longue vie et bonne santé.*

*❧ A TOUTE MA FAMILLE PATERNELLE ET METERNELLE ❧*

*Quoique je dise, je ne saurais exprimer mon respect et ma considération envers vous.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte le bonheur, bonne santé et longue vie... ❧*

*A tous mes amis qui m'ont accompagné durant mes années d'étude*

*A tous ceux et celles qui m'aiment*

*A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer*

# *REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR YAHIA CHERRAH*  
*Professeur de PHARMACOLOGIE*  
*VICE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE ET*  
*DEPHARMACIE DE RABAT*



*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre amabilité, vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité à l'égard des étudiants nous inspirent beaucoup de respect.*

*Nous vous prions cher maître de bien vouloir trouver dans ce travail, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grande estime.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR*

*LE PROFESSEUR REDOUANE RABII*

*Maître de Conférence Agrégé de l'Urologie*

*CHU Ibn Rochd de Casablanca*



*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et vos nobles qualités humaines sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos vifs remerciements.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE  
PROFESSEUR L. ELGUESSABI*

*Professeur de pharmacognosie*

*A la faculté de médecine et de pharmacie à rabat*



*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger  
parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie jointe à votre sérieux et votre compétence  
professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre  
profession.*

*Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail, le  
témoignage de notre grand respect et de notre profonde considération.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR L .BENSLI MANE*

*Professeur d'Urologie*

*CHU Ibn Sina de rabat*



*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE*

*PROFESSEUR H. FEKKAK*

*Professeur Agrégé d'Urologie*

*CHU Ibn Rochd de Casablanca*



*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.*

*Votre dynamisme, votre sérieux et vos qualités humaines sont pour nous exemplaires.*

*Puisse ce travail traduire notre vive gratitude et notre profond respect.*

*Aux Dr MALGHICH AZIZ et Dr ZEMMOURI MOHAMMED  
MEHDI*

*Résidents au service d'urologie  
CHU Ibn Rochd Casablanca*



*C'est avec beaucoup de gentillesse et de simplicité que vous avez  
accepté de nous aider à la réalisation de ce travail.*

*Vos compétences et la sympathie avec laquelle vous nous avez  
toujours accueillis sont pour nous autant de qualités à admirer.*

*Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre gratitude et nos  
vifs remerciements pour le temps que vous nous avez accordé.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPELS</b> .....	4
<b>I- RAPPELS ANATOMIQUE</b> .....	5
<b>II- RAPPELS HISTOLOGIQUES</b> .....	9
<b>III- RAPPELS SUR HYPERPLASIE PROSTATIQUE BENIGNE</b> .....	12
1. Définition anatomo-pathologique .....	12
2. Histoire naturelle .....	13
3. Etiopathogénie.....	14
4. Données épidémiologiques .....	18
5. Bilan diagnostique.....	19
6. Complications de l'hyperplasie prostatique bénigne .....	25
7. Traitement de l'hyperplasie prostatique bénigne .....	29
<b>LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DE L'HBP</b> .....	35
<b>Introduction</b> .....	36
<b>I. SERENOA REPENS B. LE PALMIER NAIN</b> .....	37
1. Caractéristiques botaniques et écologiques .....	37
2. Description de la drogues.....	39
3. Utilisation traditionnelle .....	39
4. Composition chimique .....	40
5. Propriétés pharmacologique, mécanisme d'action .....	40
5.1 Activité anti-proliférative .....	40
5.1.1 Activité anti-androgène in vitro.....	40
5.1.2 Activité anti-androgène in vivo .....	42
5.1.3 Inhibition de la prolifération induite par le bFGF et l'EGF .....	46
5.2 Activité anti-inflammatoire .....	47

5.2.1 Inhibition de la phospholipase A2 .....	47
5.2.2 Inhibition de la 5-lipo-oxygénase .....	48
5.2.3 Inhibition de la cyclo-oxygénase .....	49
5.2.4 Effets anti-inflammatoires in vivo .....	49
6. Efficacité thérapeutique, études cliniques.....	52
6.1 Etudes non comparatives.....	52
6.2 Etudes versus placebo .....	54
6.3 Permixon® versus finastéride .....	55
6.3.1 Effets sur la symptomatologie .....	55
6.3.2 Effet sur les débits urinaires maximal et moyen .....	56
6.3.3 Effet sur le volume prostatique et la PSA.....	57
6.3.4 Incidence des effets indésirables .....	57
6.4 Permixon® versus $\alpha$ – bloquant.....	58
7. Tolérance .....	60
8. Conclusion.....	60

<b>II. PYGEUM AFRICANUM H, LE PRUNIER D’AFRIQUE.....</b>	<b>62</b>
1. Caractéristiques botaniques et écologiques .....	62
2. Description de la drogues.....	63
3. Utilisation traditionnelle .....	63
4. Composition chimique .....	65
5. Propriétés pharmacologique, mécanisme d’action .....	65
5.1 Activité antiproliférative .....	65
5.1.1 Effet anti-androgène .....	
5.1.2 Inhibition de la prolifération des fibroblastes induite par les facteurs décroissance.....	67
5.1.3 Inhibition de la prolifération des fibroblastes induite par des facteurs mitogéniques .....	68
5.2 Activité anti-inflammatoire .....	70
5.2.1 Etudes in viv*o .....	70
5.2.2 Etudes in vitro.....	70
5.3 Effets anti-œstrogéniques .....	71
5.4 Effets sur la composante dynamique de l’HBP.....	72
5.4.1 Le modèle animal.....	72
5.4.2 Effets de l'ELSPa sur l’obstruction vésicale.....	74
6. Efficacité thérapeutique du Tadenan®, études cliniques .....	75
7. Conclusion .....	76

<b>III. URTICA DIOICA L, LA GRANDE ORTIE</b> .....	79
1. Caractéristiques botaniques et écologiques .....	79
2. Description de la drogues.....	79
3. Utilisation traditionnelle.....	82
4. Composition chimique .....	82
5. propriétés pharmacologiques, mécanisme d'action .....	85
5.1. Activité antiproliférative .....	85
5.1.1. Inhibition de la prolifération des cellules prostatiques in vitro .....	85
5.1.2. Inhibition de la prolifération cellulaire in vivo .....	85
5.1.3 Inhibition des facteurs de croissance .....	86
5.1.4. Interaction avec les protéines de transport des hormones Sexuelles .....	87
5.1.5 Inhibition de l'aromatase.....	88
5.2 Activité anti-inflammatoire: inhibition de l'élastase leucocytaire.....	89
5.3 Activité immuno-modulatrice .....	90
6. Efficacité thérapeutique, études Clinique .....	92
7. Conclusion.....	93
<b>IV .Epilobium sp, les épilobes</b> .....	95
1. Caractéristiques botaniques et écologiques .....	95
2. Description de la drogues.....	95
3. Utilisation traditionnelle .....	97
4. Composition chimique .....	97
5. Pharmacologie, mécanisme d'action .....	99
5.1. Activité anti-proliférative .....	99
5.1.1 Inhibition de la prolifération cellulaire in vitro .....	99
5.1.2 Activité anti-androgène .....	101
5.1.3 Activité anti-œstrogène.....	102
5.2 Inhibition des metallopeptidases .....	104
5.3 Activité anti-inflammatoire .....	105
6. Efficacité thérapeutique .....	110
7. Conclusion .....	110
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	112
<b>RESUMES</b> .....	116
<b>ANNEXES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	



# INTRODUCTION



L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie très fréquente chez l'homme âgé. Elle est la résultante d'une prolifération non maligne du tissu épithélial et stromal de la prostate.

On estime que plus de 40% des hommes âgés de 70 ans et plus présentent des troubles urinaires liés à cette hypertrophie.

L'accroissement du volume de la prostate entraîne une obstruction plus ou moins importante de l'urètre provoquant des troubles de la miction, des infections urinaires et, dans les cas les plus sévères de rétention, une insuffisance rénale.

Malgré son importance clinique, les causes de cette pathologie ne sont pas encore entièrement élucidées. On sait cependant que les hormones androgènes et les facteurs de croissances jouent un rôle important.

Il existe plusieurs voies de prise en charge de cette pathologie. La plus efficace est certainement la chirurgie mais elle n'est envisagée que dans les cas les plus sévères. Lorsque les symptômes sont plus légers il convient de recourir à la thérapeutique médicamenteuse qui propose de nombreuses possibilités.

A coté des traitements standard impliquant l'utilisation de molécules de synthèse tels que les alpha-bloquants et les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, la phytothérapie occupe une place majeure dans la prise en charge de ces symptômes. En Europe et particulièrement en Allemagne, Autriche, France et Italie elle représente jusqu'à 80% des médicaments prescrits pour cette affection.

Cette approche thérapeutique issue d'un savoir ancestral fait, depuis quelques années, l'objet de nombreuses études qui ont permis d'isoler les substances actives et d'en déterminer le mécanisme d'action.

Ce document se propose de mettre en lumière quatre plantes traditionnellement utilisées pour soulager les symptômes de l'HBP: le prunier d'Afrique, le palmier nain, l'épilobe et la grande ortie, d'en décrire les caractéristiques, le mécanisme d'action et l'efficacité.



# RAPPELS



## I- RAPPELS ANATOMIQUES (77)

La prostate est un organe impair et médian, de nature glandulaire et fibromusculaire. Elle est située au-dessous de la vessie, au-dessus du plancher périnéal, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne autour du carrefour formé par l'urètre et les voies spermatiques. Elle est limitée par un tissu fibromusculaire plus ou moins bien défini qui n'a pas tous les attributs d'une capsule véritable. Elle a la forme d'un cône aplati d'avant en arrière à base supérieure et à sommet inférieur (apex). Son axe, oblique en bas et en avant, forme un angle de  $25^\circ$  avec la verticale. Sa consistance est ferme et élastique. A l'âge adulte, sa hauteur varie entre 25 et 30 mm. Ses diamètres antéro-postérieur et transversaux, pris à la base, atteignent respectivement 25 et 40 mm. Son poids est de 20 à 25 g chez l'adulte jeune.

Reprenant les travaux de GIL VERNET qui décrivait une prostate crâniale et une prostate caudale, MAC NEAL grâce à l'emploi de coupes sagittales (Fig.1), frontales (Fig.2) et frontales obliques (Fig.3) décrit cinq zones s'organisant autour de l'urètre prostatique. Celui-ci est divisé en deux portions d'égale longueur faisant un angle d'environ  $35^\circ$  au niveau du Veru Montanum (VM) : l'urètre proximal et l'urètre distal.

↳ **La zone périphérique (ZP)** constitue 70% de la masse glandulaire et forme la portion postérieure et inférieure de la glande (l'apex est entièrement formé de ZP). Les canaux de cette zone se drainent dans l'urètre distal.

La zone périphérique est explorée par le toucher rectal (TR), l'échographie endo-rectale (EER) et, sur le plan histopathologique, par la ponction biopsie de prostate (PBP). Elle est rarement présente sur les copeaux de Résection Endo-

Urétrale (REU). En pathologie, c'est la zone de prédilection des cancers (environ 70%) et des prostatites.

↳ **La zone centrale (ZC)** représente 25% de la masse glandulaire. Elle forme une masse conique, médiane et postérieure dont la base correspond à la totalité de la base prostatique. Ses canaux débouchent en un point très limité de la convexité du VM, au voisinage des canaux éjaculateurs (CE). Cette zone accompagne leur trajet intra-prostatique et partagerait avec eux une origine embryologique commune à partir des structures wolffiennes. La ZP et la zone de transition dérivent par contre du sinus urogénital. La zone centrale est explorée par le TR, l'EER et la PBP, rarement par la REU. La zone centrale est rarement intéressée par la pathologie infectieuse ou néoplasique. Il s'y développe environ 5% des adénocarcinomes (118).

↳ **La zone de transition (ZT)** de siège antéro-médian représente 5 à 10% de la masse glandulaire. Elle est constituée de deux petits lobes situés de part et d'autre de l'urètre prostatique. Elle est explorée exclusivement par la REU et par l'adénomectomie par voie haute (AVH). Elle est rarement présente sur les PBP.

En pathologie, c'est la zone de développement exclusif de l'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP). Par ailleurs, environ 25% des cancers prennent naissance dans cette zone.

↳ **La zone des glandes péri-urétrales (ZPU)** représente une faible portion de la ZT : ce sont de petites glandes ou canaux dispersés le long de l'urètre proximal en dehors du sphincter pré-prostatique lisse. Le développement prépondérant de la ZPU aboutit à la constitution du lobe médian.

↳ Le **stroma fibromusculaire antérieur (SFMA)** est un tablier fibromusculaire formant toute la partie antérieure convexe de la prostate s'étendant du col vésical à l'apex et se poursuivant par le sphincter strié.

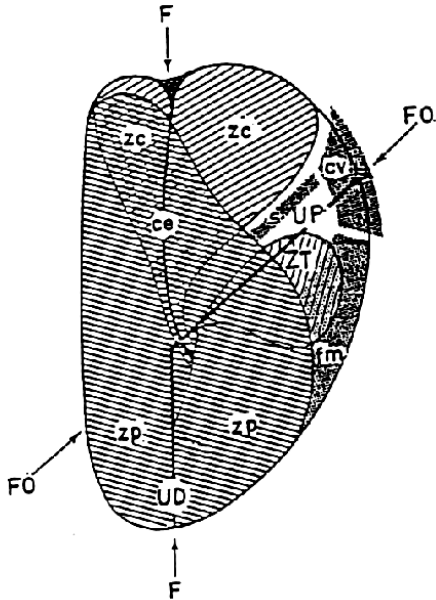


Figure 1 : Diagramme sagittal

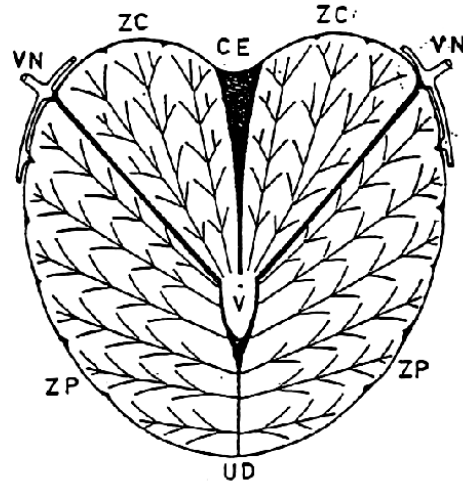


Figure 2: Section selon le plan frontal

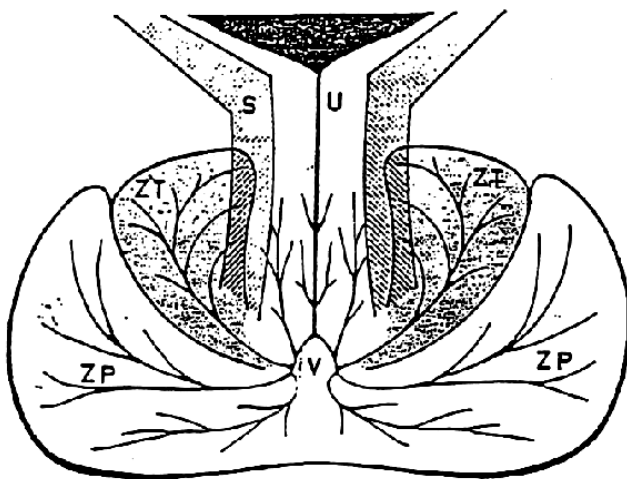
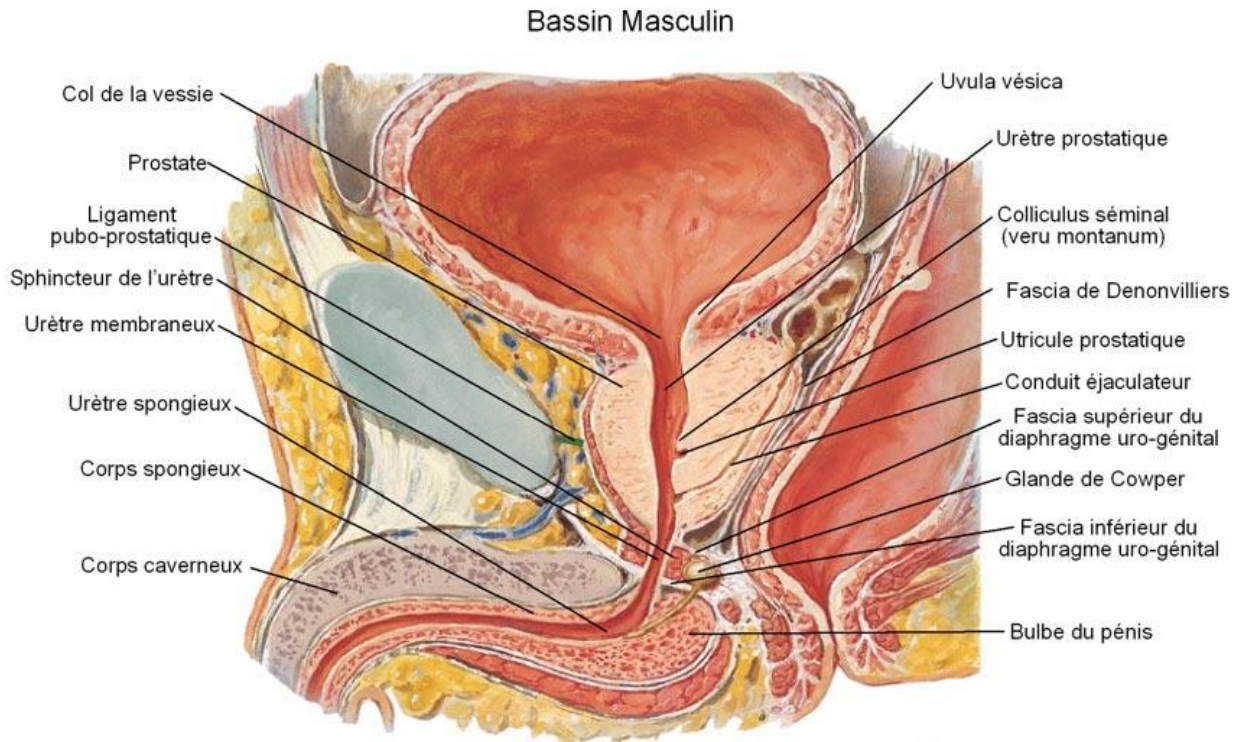


Figure 3 : Section suivant le plan frontal oblique

CE : Canal éjaculateur. CV : col vésical.  
 Fm : stroma fibro-musculaire lisse antérieur  
 S : sphincter lisse.  
 U : Urètre. UD : urètre distal.  
 UP : urètre proximal.  
 V : veru montanum. VN : pédicule vasculo-nerveux. ZC : zone centrale. ZP : zone périphérique. ZT : zone de transition



**Figure 4 : Coupe sagittale du bassin chez l'homme montrant les rapports anatomiques de la prostate (77)**

## II- RAPPELS HISTOLOGIQUES (68)

La prostate est formée d'un contingent épithélial glandulaire organisé en canaux et en acini, à disposition tubulo-alvéolaire, et d'un contingent stromal musculaire lisse.

A l'exception de leur partie proximale, où les canaux prostatiques sont bordés d'un épithélium transitionnel, la structure histologique des canaux et des acini est identique, composée d'une couche de cellules sécrétoires séparée de la membrane basale et du stroma par une couche de cellules basales. Les cellules sécrétoires bordent la lumière, elles sont de forme cylindrique ou cubique haute, à cytoplasme pâle et au noyau petit en position basale dans la zone périphérique et dans la zone de transition.

Dans la zone centrale, le cytoplasme est sombre, granuleux. Le noyau volumineux est situé à des hauteurs variables dans la cellule.

En immunohistochimie, les cellules sécrétoires expriment l'Antigène Spécifique de Prostate (PSA) et la Phosphatase Acide Prostatique (PAP). Elles expriment par ailleurs les Cytokératines de faible poids moléculaire.

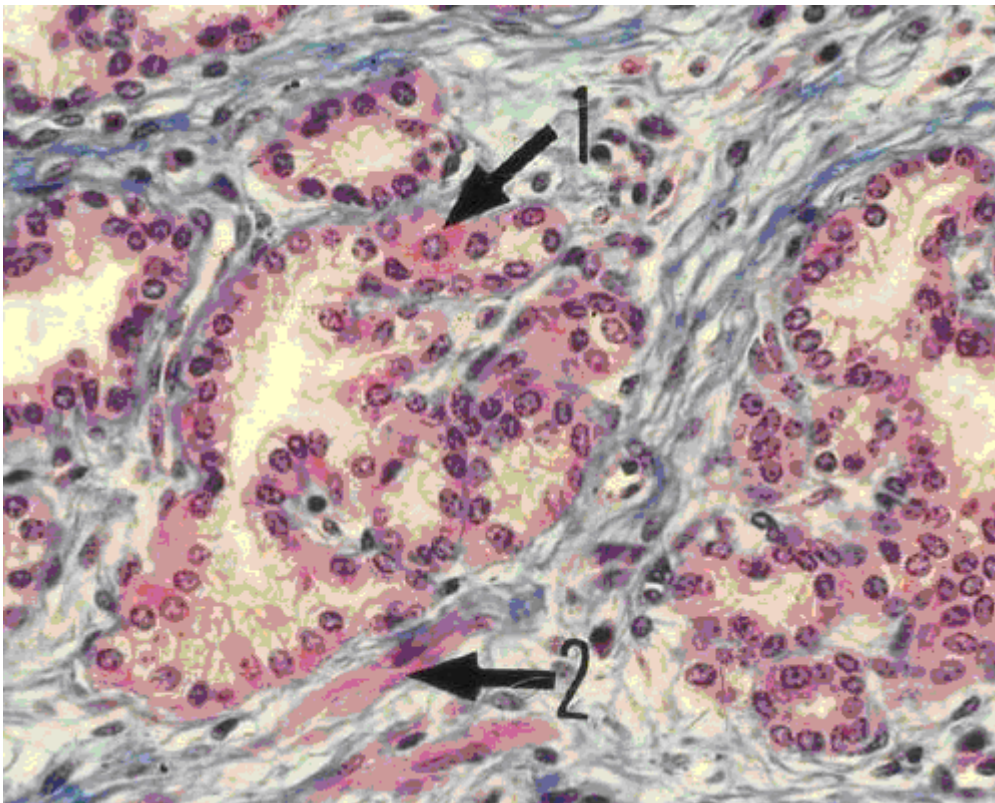
En pathologie, c'est à partir de ces cellules sécrétoires que naissent les adénocarcinomes prostatiques. Ils présentent les mêmes propriétés immunohistochimiques, en particulier l'expression de PSA et de PAP.

↳ **Les cellules basales** sont des cellules épithéliales aplaties, parallèles à la membrane basale et dont le noyau est allongé et sombre alors que le cytoplasme est peu visible. Les cellules basales ne sont pas des cellules myo-épithéliales comme celles que l'on trouve dans le tissu mammaire mais on pense qu'il s'agit de cellules de réserve qui différencieront en cellules sécrétoires.

En immunohistochimie, les cellules basales n'expriment ni le PSA, ni la PAP. En revanche, elles expriment une cytokératine de haut poids moléculaire reconnue par l'Anticorps monoclonal 34 3 E 12.

En pathologie, cette assise basale représente une « couche cellulaire de sécurité » permettant d'identifier des glandes bénignes : elle disparaît en effet totalement dans les acini néoplasiques.

↳ **Des cellules endocrines paracrines**, disséminées en petit nombre entre les cellules sécrétoires au niveau de la couche des cellules basales, sont identifiables à l'aide de techniques spéciales (coloration de Grimelius et coloration de FONTANA MASSON) et en technique immunohistochimique (Chromogranine).



**Figure 5 : Aspect microscopique normal du tissu prostatique montrant :**

1- Epithélium glandulaire. 2- Stroma fibromusculaire.

### III- RAPPELS SUR HYPERPLASIE PROSTATIQUE BENIGNE

#### 1. Définition anatomo-pathologique

L'hyperplasie adéno-léiomyomateuse ou Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) communément appelée « adénome» ne correspond pas à un processus tumoral mais à un phénomène d'hyperplasie globale du tissu prostatique. Elle intéresse la ZT et celle des glandes péri-urétrales selon le modèle de Mac Neal.

Les aspects macroscopiques tels qu'ils sont observés lors d'une adénomectomie par voie haute (AVH) se caractérisent par une augmentation du volume et du poids de la glande, parfois très importante pouvant dépasser 100 g. A la coupe, le tissu prostatique est formé d'une juxtaposition de nodules de taille variable dont la coloration et la consistance varient en fonction de leur structure. Les nodules à composante essentiellement glandulaire, de consistance molle, présentent une teinte blanc-jaunâtre et un aspect souvent microkystique. Les nodules essentiellement mésenchymateux sont plus fermes et laissent percevoir une fasciculation.

La lésion est entourée d'une pseudo-capsule fibreuse permettant le clivage d'avec la prostate postérieure par énucléation au cours des AVH. Les aspects microscopiques sont très polymorphes.

L'hyperplasie touche en effet tantôt principalement le tissu conjonctif, tantôt principalement les glandes, tantôt les deux de façon harmonieuse. Les glandes sont de taille variable. Elles sont parfois festonnées, bordées d'un revêtement fait de cellules cylindriques hautes à cytoplasme clair et à noyau de petite taille en situation basale, parfois plus régulières, en dilatation

microkystique tapissées d'un revêtement cubique bas. Les cellules basales sont toujours présentes.

Certaines lésions peuvent être associées, à type de remaniements inflammatoires ou d'infarctus prostatiques

Les lésions inflammatoires chroniques sont caractérisées par une infiltration tissulaire par des éléments mononucléés : lymphocytes, plasmocytes et parfois macrophages Y sont parfois associés quelques foyers inflammatoires aigus caractérisés par une infiltration cellulaire où prédominent les polynucléaires neutrophiles (PNN). Ces éléments sont situés à l'intérieur et autour des acini et des canaux prostatiques.

## **2. Histoire naturelle**

L'étude de l'histoire naturelle de l'HBP est rendue difficile à cause de la subjectivité et du manque de spécificité des signes cliniques.

Elle est cependant d'une grande importance sur le plan médical mais également sur le plan socio-économique par la fréquence de cette pathologie. Les études thérapeutiques contrôlées permettent indirectement de préciser l'histoire naturelle de l'HBP en appréciant l'évolution clinique dans le groupe placebo , ou d'abstention thérapeutique pour les candidats à la chirurgie. Elles ont montré que le profil évolutif de l'HBP se fait sur de nombreuses années évoluant par poussées pouvant être suivies d'amélioration spontanée.

### 3. Etiopathogénie

La pathogénie de l'HBP n'est pas connue avec certitude et semble multifactorielle. Plusieurs mécanismes ont été évoqués qui pourraient interagir entre eux. Les trois hypothèses les plus courantes sont :

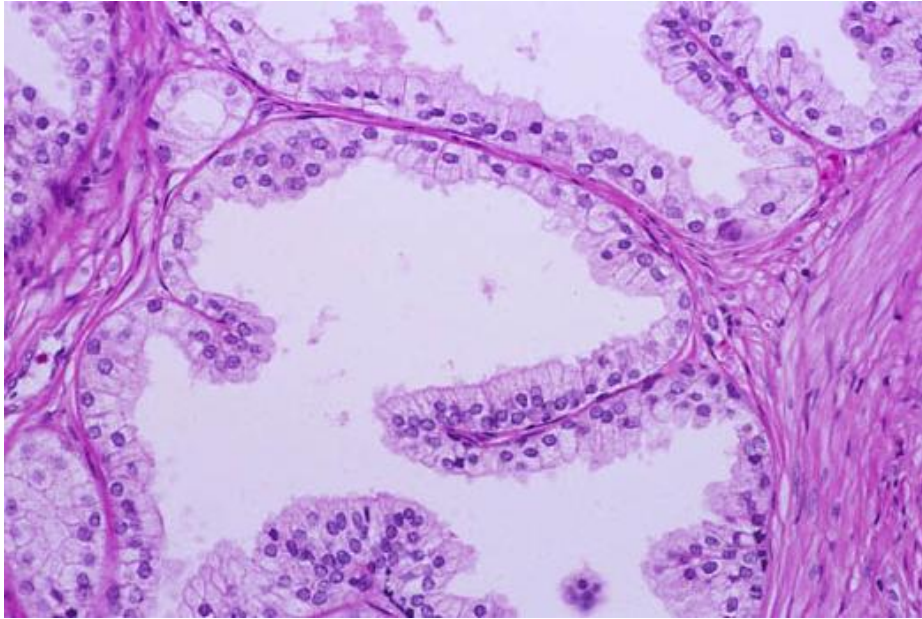
- l'hypothèse hormonale.
- les relations stroma épithélium et le rôle des facteurs de croissance.
- la théorie des cellules souches.
- une théorie plus récente fait intervenir les modifications du système immunitaire et inflammatoire local.

*a- L'hypothèse hormonale :* Les androgènes, en particulier la dihydrotestostérone DTH (métabolite actif) et le rapport œstradiol/testostérone ont un rôle permissif ce qui ne veut pas dire inducteur sur la croissance de l'HBP.

*b- Les relations stroma-épithélium et le rôle des facteurs de croissance :* Une autre théorie, proposée par MC NEAL, fait intervenir un dérèglement entre stroma et épithélium et des facteurs de croissance entraînant un réveil des potentialités embryonnaires du stroma. TENNIS WOOD a émis l'hypothèse que la libération accrue des facteurs de croissance serait secondaire à des microlésions inflammatoires de l'urètre.

*c- La théorie des cellules souches :* ISAACS a suggéré que l'épithélium prostatique était organisé en compartiments cellulaires comprenant : des cellules souches androgéno-indépendantes ayant des possibilités de prolifération quasi-illimitées, des cellules amplificatrices

également androgéno-indépendantes mais ayant des capacités de prolifération plus limitées et des cellules de transit ou différenciées ayant besoin d'un seuil critique de DHT en dessous duquel la destruction par apoptose est induite. Dans l'HBP, il existerait une augmentation du nombre ou de la prolifération des cellules souches et/ou amplificatrices. L'apoptose des cellules en transit pourrait être diminuée. Là encore, les androgènes jouent un rôle permissif de ce mécanisme.



**Figure 6 : Aspect morphologique d'une hyperplasie bénigne de prostate**



**Figure 7 : Aspect macroscopique d'une pièce d'adénomectomie prostatique (68)**

*d- Les modifications du système immunitaire et inflammatoire local :*

Certains auteurs ont suggéré qu'un processus immunologique pourrait avoir un rôle important dans l'apparition de l'HBP. Cette théorie est basée sur la constatation très fréquente dans l'HBP d'une inflammation chronique et d'éléments d'une réaction immunitaire. De plus, certains ont montré que l'inflammation précédait le développement de l'hyperplasie cellulaire.

Les conséquences anatomo-pathologiques de l'HBP sont une augmentation des résistances périphériques à l'écoulement de l'urine. Cette obstruction a une double origine, statique et dynamique :

- Statique : la présence de tissu hyperplasique entraîne une compression urétrale,
- Dynamique : la composante myomateuse de l'HBP est responsable d'une hypertonie des fibres musculaires lisses.

Le retentissement se manifeste à trois niveaux :

- Urètre et col vésical : l'urètre prostatique est étiré et comprimé. Le col vésical est soulevé d'où une perturbation dans la cinétique d'ouverture lors de la miction,
- Detrusor : la réponse à l'obstacle peut s'effectuer de deux manières opposées :
  - Soit hypertrophie en cas de lutte : la paroi détrusoriale s'épaissit, des trabéculations vésicales apparaissent, la pression intra vésicale augmente,

- Soit amincissement en cas de décompensation : la vessie se distend, sa vidange est incomplète, la pression intra vésicale reste faible.
- Reins : risque de retentissement sur la voie excrétrice supérieure en cas :
  - D'urétéro-hydronéphrose par compression urétérale en cas d'hypertrophie du detrusor ou par dilatation urétérale et pyélique en cas de distension avec reflux vésico-rénal,
  - D'infection haute type pyélonéphrite.

#### **4. Données épidémiologiques**

Peu de données épidémiologiques fiables sont à notre disposition à l'heure actuelle. L'HBP est une pathologie très fréquente responsable de la plupart des troubles mictionnels de l'homme de plus de 50 ans. L'estimation actuelle de l'incidence de l'HBP dans nos pays occidentaux est de 10 pour 1000 patients par année au cours de la 5<sup>ème</sup> décennie et augmente à 60 pour 1000 patients par année au cours de la 8<sup>ème</sup> décennie. De même, on estime que la prévalence de l'hyperplasie bénigne de la prostate est de 14% au cours de la 5<sup>ème</sup> décennie et atteint 40% au cours de la 8<sup>ème</sup> décennie.

Le facteur épidémiologique prédominant est l'âge comme cela a été démontré sur de larges séries autopsiques. Les études épidémiologiques ont souligné l'existence d'autres facteurs favorisants mais aucun d'entre eux qu'il soit racial, alimentaire, lié à l'environnement ou au mode de vie n'a pu être démontré de façon indiscutable. Par contre, le statut hormonal semble jouer un

rôle important. En effet, une période de stimulation androgénique est nécessaire au développement de l'HBP.

Afin d'évaluer au mieux la symptomatologie des patients souffrant de prostatisme, des questionnaires ont été établis et validés.

Un consensus international propose d'utiliser le score international des symptômes de prostatisme (IPSS).

Ce questionnaire conçu pour l'auto-évaluation par le patient repose sur 7 questions concernant les symptômes urinaires. Chaque réponse est cotée de 0 à 5, le score total pouvant varier de 0 à 35.

On classe approximativement les patients en :

- peu symptomatiques = 0 à 7,
- modérément symptomatiques = 8 à 19,
- très symptomatiques = 20 à 35.

Il n'y a pas de corrélation symptômes - volume prostatique

## **5. Bilan diagnostique**

### ***a- Interrogatoire***

Dans l'HBP, l'objectif principal est d'apprécier les signes fonctionnels qui peuvent être classés en signes d'obstruction cervico-prostatique ou en signes d'irritation vésicale :

#### **↳ Signes obstructifs :**

- Faiblesse du jet, Gouttes retardataires.
- Poussées abdominales, Retard à l'initiation du jet,

↳ **Signes irritatifs :**

- Pollakiurie diurne et nocturne,
- Besoin impérieux,
- Fuites par impériosité,
- Mictions en plusieurs temps,
- Sensation vidange incomplète,

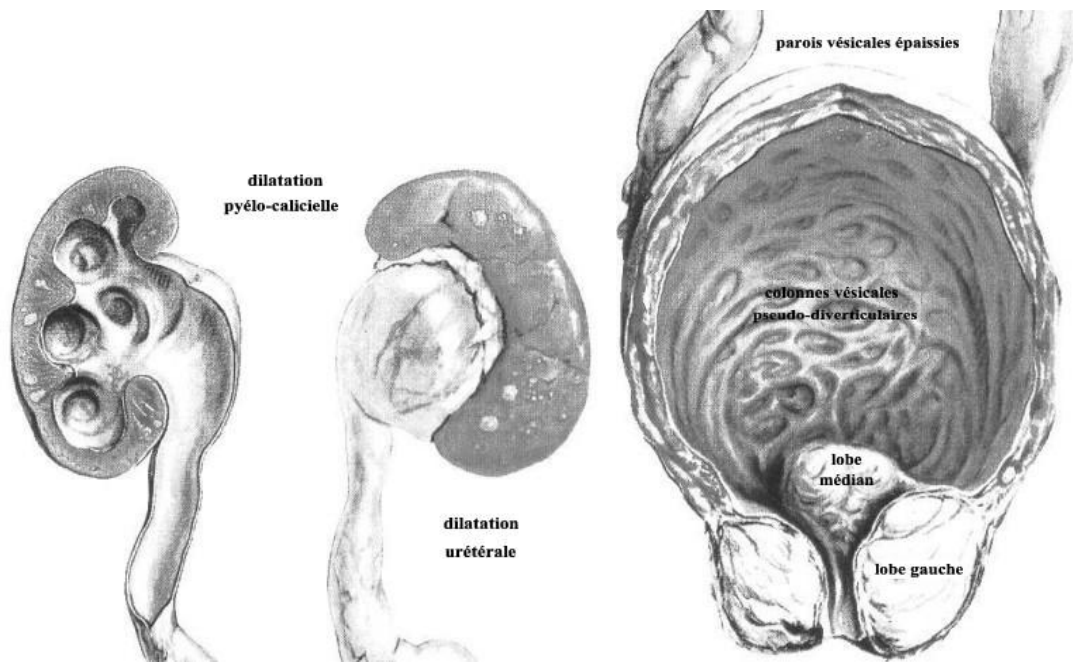


Figure 8 : Retentissement vésico-urétéro-rénal de l'HBP (68)

***b - Examen physique***

L'examen clinique sera orienté sur :

- palpation suspubienne afin d'éliminer un globe vésical,
- palpation du contenu scrotal à la recherche de séquelle infectieuse,
- vérification du calibre du méat uréthral,
- recherche d'une hernie inguinale.

L'examen clinique est clôturé par la réalisation du **toucher rectal (T.R.)** :

Chez l'adulte jeune, la prostate a grossièrement la dimension d'une châtaigne. Sa consistance est souple, régulière et élastique. Ses bords sont bien délimités. On perçoit un sillon médian séparant les lobes latéraux.

En cas d'HBP, la prostate est alors augmentée de taille de façon plus ou moins importante. Sa consistance reste élastique et régulière. Ses bords sont bien délimités. Le sillon médian est effacé. Il n'y a pas de douleur à la pression. Le toucher rectal ne perçoit pas un éventuel lobe médian dont le développement est intravésical.

En cas de cancer, la dimension de la prostate est variable. Sa consistance est modifiée : à un stade précoce, on peut percevoir un nodule induré ou une déformation du contour de la prostate.

A un stade plus avancé, l'induration s'étend avec sensation de bords mal limités.

### *c - Biologie*

Une analyse d'urine sera réalisée de manière systématique par un test à la **bandelette** réactive afin de rechercher une hématurie, une protéinurie, une leucocyturie ou des nitrites.

En cas de leucocyturie ou de nitrite positifs, un examen cyto bactériologique des urines sera demandé.

La fonction rénale sera appréciée par la mesure de la **créatininémie**.

L'antigène spécifique de prostate (**PSA**) est dosé systématiquement. Il offre, associé au toucher rectal, le meilleur moyen de déterminer la probabilité d'un cancer prostatique chez un homme de plus de 50 ans.

### *d - Débitmétrie urinaire et Résidu post-mictionnel*

Les symptômes de prostatisme n'étant pas spécifiques de l'HBP, des examens complémentaires peuvent être nécessaires.

#### ↳ **Débitmétrie urinaire :**

Cet examen est recommandé lors du bilan initial ainsi que lors du suivi afin notamment d'évaluer la réponse au traitement. Le résultat est fourni par une courbe exprimant le débit urinaire en fonction du temps. Du fait de la grande variabilité intra-individuelle de cet examen, il est recommandé d'obtenir deux mesures, toutes deux lors de miction de volume supérieur à 150 ml. Le débit urinaire est en effet lié au volume mictionnel.

Néanmoins, si les volumes mictionnels sont régulièrement inférieurs à 150 ml, les résultats obtenus avec ces volumes seront alors pris en compte.

Plusieurs renseignements sont fournis par la débitmétrie :

- le débit urinaire maximal (Q max) : le meilleur indicateur,
- le débit urinaire moyen,
- le temps de miction,
- le volume mictionnel,
- l'aspect de la courbe.

Si  $Q_{max} > 15$  ml/s : obstruction très peu probable.

Si  $Q_{max} < 10$  ml/s : obstruction très probable.

Si  $Q_{max}$  entre 10 et 15 ml/s : obstruction possible.

La débitmétrie n'est pas spécifique de l'obstruction ni de l'HBP car une insuffisance de contraction du muscle vésical diminue le débit même sans obstacle.

Il n'y a pas de relation entre l'importance des signes fonctionnels et le débit urinaire.

#### ↳ **Résidu post-mictionnel :**

Cet examen est recommandé lors du bilan initial et lors du suivi. Sa détermination doit être réalisée par échographie suspubienne, qui permet également d'obtenir des renseignements sur la capacité, la paroi, la présence d'une lithiase, l'existence de diverticules vésicaux, un lobe médian. Cet examen est couplé à la débitmétrie et doit également être répété.

*e - Autres examens*

↳ **Echographie rénale :** Cet examen est facultatif. Il peut être recommandé associé à un ASP chez les patients présentant :

- ATCD de lithiase urinaire,
- ATCD de chirurgie uro-génitale,
- insuffisance rénale ou ATCD d'infectieux urinaires.

Il est, pour certains, systématique, à la recherche d'une dilatation du haut appareil secondaire à l'obstacle prostatique.

↳ **Echographie endo-rectale :** Elle est facultative mais très souvent réalisée. Certaines indications thérapeutiques peuvent découler des caractéristiques anatomiques de la prostate. Les résultats de la mesure du volume prostatique sont exprimés en grammes, millilitres ou cc.

↳ **Uréthrocystographie rétrograde et mictionnelle :** Cet examen n'est pas à demander dans le cadre du bilan d'une HBP. Il est parfois utile en cas de suspicion d'une atteinte urétrale. Il réalise un bilan morphologique complet du bas appareil urinaire en phase statique et dynamique.

## **6. Complications d'HBP**

↳ **Rétention aiguë d'urine :**

Il s'agit d'un épisode aigu pouvant survenir à tous les stades de la maladie. Certaines circonstances sont favorisantes telles que :

- une congestion pelvienne par exemple réalisée lors de voyage assis prolongé, absorption importante d'alcool ou de bière,

- infection urinaire,
- infarctus prostatique,
- origine médicamenteuse : alphasimétriques utilisés pour leurs propriétés vasoconstrictives dans les traitements des infections ORL, anticholinergiques ou atropiniques (antidépresseurs, collyres,...)

Les signes fonctionnels sont importants avec des douleurs insupportables en fait proportionnelles au tonus vésical.

L'inspection retrouve en général une voussure suspubienne. Palpation et percussion retrouvent un globe suspubien avec une matité convexe, et surtout exacerbent les douleurs. Il ne faut pas tarder à réaliser un drainage vésical qui sera la mise en place d'une sonde urétrale si une prostatite est éliminée, ou bien en cas de doute mise en place d'un cathéter suspubien.

Dans la mesure où un élément favorisant est retrouvé et où il existe un tonus vésical conservé, une reprise des mictions est possible à l'ablation de la sonde et sous traitement médical. Néanmoins, il existe un risque d'autant plus élevé de récurrence (80% dans l'année) que le volume du globe est important (valeur seuil de 900 cc) et ces patients n'échapperont pas a priori tôt ou tard à une sanction chirurgicale.

### ↳ **Infection :**

Il s'agit le plus souvent d'une cystite voire d'une prostatite. On peut également observer des épидидymites et plus rarement des pyélonéphrites. Toute urine stagnante (résidu post-mictionnel) est prédisposée à l'infection.

↳ **Hématurie macroscopique :**

Même si une hématurie macroscopique est possible dans le cadre de l'HBP par rupture de varice à la surface de l'adénome, à hauteur du col vésical ou de l'urètre prostatique, il est toujours nécessaire d'éliminer une autre pathologie et notamment une tumeur de vessie en réalisant une cystoscopie.

↳ **Diverticule vésical :**

Il s'agit d'une hernie de la muqueuse vésicale à travers la paroi détrusoriale. Ses points de faiblesse sont le plus souvent multiples et entraînent une perte de pression à la miction. Leur diagnostic se fait par échographie suspubienne, par UCRM et par cystoscopie.

Sur le plan clinique, ces diverticules, lorsqu'ils se vident, sont responsables de miction en deux temps par vidange secondaire du diverticule dans la vessie. Ils engendrent volontiers des infections urinaires, éventuellement des lithiases.

Par ailleurs, il faut savoir que peut se développer au sein d'un diverticule une tumeur de vessie dont la gravité est accrue dans la mesure où d'une part, leur diagnostic est difficile et d'autre part, il n'existe plus de barrière musculieuse.

Le traitement des diverticules peut au mieux être réalisé lors d'une adénomectomie voie haute, par résection du diverticule et fermeture vésicale. On peut également en proposer le traitement par voie endoscopique, associée à une résection endo-urétrale de prostate.

↳ **Lithiase vésicale :**

Elles sont responsables sur le plan clinique de mictions brutalement interrompues par obturation du col vésical par la lithiase. Ces lithiases sont

fréquemment associées à des infections urinaires. Il existe également une irritation muqueuse responsable d'une hématurie macroscopique, de pollakiurie et de mictions impérieuses.

Leur diagnostic est réalisé par l'échographie, la radiographie simple, la cystoscopie. Le traitement peut se faire dans le même temps d'une adénomectomie voie haute avec une éventuelle taille vésicale. Il peut être également contemporain d'une résection endo-urétrale de prostate avec traitement par voie endoscopique, à l'aide de pinces mécaniques, de lithotriteur balistique ou ultrasonique.

#### ↳ **Insuffisance rénale :**

Celle-ci apparaît au stade de rétention vésicale chronique complète comme nous l'avons vu précédemment.

La mise en place d'un drainage vésical peut entraîner une restitution ad integrum ou il peut parfois persister un certain degré d'insuffisance rénale chronique. Ce stade est préoccupant car il signe une distension vésicale majeure et même la mise en place d'une sonde à demeure pour plusieurs jours ne permettra pas de récupérer cette insuffisance détrusorienne.

Ces patients, quel que soit le traitement, garderont, le plus souvent, un résidu post-mictionnel.

#### ↳ **Adenomite aiguë :**

- Début brutal avec fièvre élevée à 40 C°.
- Cystite : signe d'irritation vésicale.
- Rétention aiguë d'urine.

- Prostate très douloureuse au toucher rectal

## 7. Traitement de l'HBP

### *a* – Moyens

#### ↳ **Surveillance :**

Le diagnostic d'HBP n'entraîne pas inéluctablement la prescription d'une thérapeutique.

Il faut savoir, chez un patient peu symptomatique qui ne présente pas de complication, proposer une simple surveillance associée à d'éventuels conseils hygiéno-diététiques : maintenir un apport hydrique tout en le modulant en fonction de l'activité, éliminer les aliments irritants sur le plan prostatique et pelvien (poivre, piment, moutarde, bière, vin blanc.....).

On déconseillera également les trajets prolongés en voiture.

#### ↳ **Traitement médical :**

##### ➤ *Extraits de plante : phytothérapie*

Le but de ces médicaments est d'essayer de diminuer l'inflammation et l'œdème intraprostatique.

##### ➤ *Alpha-bloquants :*

Ils visent à diminuer les résistances périphériques urétrales en relâchant la musculature prostatique. Ces fibres musculaires ont une innervation adrénergique avec principalement des récepteurs alpha 1 adrénergiques. L'action de ces médicaments vise donc principalement la composante dynamique de l'obstruction.

Effets secondaires : ils sont liés au mode d'action de ces médicaments avec principalement hypotension orthostatique, vertiges, fatigue, congestion nasale, éjaculation rétrograde réversibles à l'arrêt du traitement.

➤ *Inhibiteur de la 5 alpha-réductase :*

Il s'agit d'un traitement hormonal de l'HBP avec inhibition de la transformation de la Testostérone en Dihydrotestostérone. Il permet d'obtenir une diminution du volume prostatique total (30%) parallèlement à une diminution du PSA (50%). Les effets secondaires sont liés au mode d'action à type de modification de la libido et de l'éjaculation.

↪ **Traitement chirurgical :**

➤ *Résection Endo-Urétrale de prostate(REU) :*

Il s'agit de réaliser par voie endoscopique l'exérèse du tissu prostatique excédentaire. Cette intervention chirurgicale se déroule au bloc opératoire sous anesthésie générale ou anesthésie locorégionale. Le résecteur est relié à un générateur délivrant un courant de section et de coagulation. L'intervention se déroule sous lavage continu utilisant des solutés non ioniques et iso-osmotiques type GLYCOLLE. L'ensemble du tissu obstructif situé au dessus du veru montanum et constituant les lobes prostatiques est réséqué jusqu'à la capsule.

Les différents copeaux de résection sont récupérés et adressés en anatomopathologie. L'intervention se termine par la mise en place d'un drainage vésical pour une durée de 48 heures associé à un lavage continu (pendant 24 heures).

Le résultat de la résection endo-urétrale de prostate est la suppression de l'obstacle, mais une de ses conséquences, est également l'apparition d'une

éjaculation rétrograde dont on se doit d'informer le patient. Les complications précoces sont l'hématurie, la réabsorption de glyco-colle, l'incontinence urinaire et exceptionnellement l'impuissance.

Les complications à distance spécifiques à ce geste sont la sténose de l'urètre (bulbaire et/ou rétro-méatique), l'incontinence par lésion sphinctérienne et la sclérose de la loge de résection.

➤ *Adénomectomie par voie haute (AVH)*

Deux types d'intervention ont été décrits :

- technique de MILLIN,
- technique de FREYER.

Le but est l'énucléation de l'adénome qui sera réalisée au doigt. Le Millin est une voie d'abord transprostatique, alors que le Freyer est une voie transvésicale. L'éjaculation rétrograde est ici également présente. Les complications sont celles de la chirurgie classique et de la résection (hormis la réabsorption).

↪ **Autres traitements :**

➤ *Cryothérapie :*

L'utilisation du froid en chirurgie, utilisée essentiellement dans les années 70, n'est actuellement plus de mise.

➤ *Dilatation :*

L'obstruction cervico-prostatique peut être dilatée par voie transurétrale à l'aide d'un ballonnet gonflable. L'efficacité est modérée et temporaire.

➤ *Endoprothèse urétrale :*

Il s'agit d'une méthode palliative utilisable sans anesthésie générale et pouvant permettre le sevrage d'une sonde à demeure dans le cas de patients non opérables. Plusieurs types d'endoprothèse existent, la plus connue étant la prothèse de Fabian.

Ces endoprothèses sont essentiellement responsables de signes irritatifs. Des déplacements secondaires peuvent survenir ainsi que des infections urinaires.

➤ *Laser :*

L'utilisation du laser en médecine est relativement récente.

Le laser détruit par photocoagulation et nécrose le tissu prostatique. Il est utilisé par voie endo-urétrale sous contrôle cystoscopique. Son principal avantage est l'absence au moment du geste de tout phénomène hémorragique. Il s'agit d'une méthode actuellement en évaluation.

➤ *Thermothérapie :*

Cette technique utilise des micro-ondes afin de distribuer au sein du tissu prostatique des chaleurs atteignant 70°. Les tissus subissent alors des phénomènes de nécrose. Ce traitement est utilisable sous simple analgésie et donc chez des patients contre-indiqués pour une intervention chirurgicale.

Les complications sont essentiellement liées à l'irritation et à l'œdème urétral et nécessitent fréquemment la mise en place d'un drainage vésical transitoire.

➤ *Sonde à demeure*

Il s'agit du dernier recours face à des patients pour lesquels l'état général ne permet pas d'envisager une autre thérapeutique plus agressive. Ces sondes à demeure sont changées tous les mois. Il n'est pas nécessaire de maintenir de traitement antiseptique urinaire mais simplement d'insister sur une bonne hydratation. La bactériurie quand elle est asymptomatique doit être négligée.

***b – Indications***

La surveillance s'adresse au patient ne présentant pas de gêne importante et ne présentant pas de complication.

Quant la gêne devient modérée, il est licite d'entreprendre un traitement médical et de réévaluer les patients à l'issue de ce traitement. Si ces traitements permettent une amélioration suffisante, ils peuvent être maintenus ou réintroduits de façon périodique. En l'absence d'amélioration, ils n'ont pas lieu d'être poursuivis et se discutera alors selon la gêne du patient une thérapeutique plus agressive (chirurgie).

La chirurgie est proposée d'emblée à tous les patients présentant une complication et aux patients dont la gêne est importante et ne répond pas à une thérapeutique médicale. Les patients, avant toute intervention, font l'objet d'une évaluation préopératoire.



En cas de contre-indication chirurgicale, il faudra alors s'orienter vers des thérapeutiques annexes et on pourra à ce moment là proposer la mise en place d'une endo-prothèse type Fabian ou la réalisation d'une thermothérapie

	HBP non gênante	HBP gênante	HBP compliquée
Surveillance	+		
TTT. médical		+	
TTT. chirurgical		+	+

### *c – Résultats*

Les traitements médicaux permettent d'obtenir une amélioration des signes fonctionnels urinaires, objectivables sur la réalisation de l'IPSS. Les autres paramètres du bilan notamment la débitmétrie sont peu modifiés, l'amélioration quantitative moyenne du débit urinaire maximum étant de l'ordre de 2 ml/s.


La référence en matière de traitement de l'HBP reste le traitement chirurgical qu'il soit par voie endoscopique ou par voie haute. Les résultats aussi bien sur le plan fonctionnel urinaire que sur le débit maximum ou le résidu post-mictionnel sont satisfaisants.



**LA PHYTOTHERAPIE DANS LE**

**TRAITEMENT DE**

**L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA**



**PROSTATE**

## INTRODUCTION

En Europe certaines spécialités à base d'extrait de plantes sont utilisées depuis plus de 20 ans et constituent les traitements de première intention les plus fréquemment prescrits pour soulager les douleurs associées à l'HBP.

Ainsi en Allemagne et en Autriche, les médications à base de plantes sont préférées dans 90% des cas pour traiter les troubles urinaire de bas appareil légers à modérés.

En France également les préparations à base de plantes tiennent la première place dans le traitement de première intention des symptômes urinaires de l'HBP. Les préparations phytothérapeutiques représentent un tiers des ventes totales de médicaments utilisés dans la prise en charge de l'HBP en Europe.

En Allemagne le montant de ces ventes est estimé à plus de 110 millions d'euros par an. Le Tadénan® est commercialisé depuis 1969 par les laboratoires Fournier et le Permixon® depuis 1993 par les laboratoires Pierre Fabre. Ces deux produits sont les plus populaires en Europe mais de nombreux autres extrais sont utilisés dans cette indication tels que les extraits d'Urtica dioïca ou d'Epilobium sp.

L'absence presque totale d'effets secondaires de ces préparations à base de plantes et l'amélioration des symptômes qu'elles procurent sont des attraits certains pour des patients souvent insatisfaits par les traitements conventionnels et qui cherchent des alternatives plus en harmonie avec leurs croyances et leurs valeurs.

## **I. SERENOA REPENS B : LE PALMIER NAIN**

### **1. Caractéristiques botanique et écologique (7, 46)**

*Serenoa repens* Bartram, que l'on appelle également Saw palmetto, *Sabal serrulata* ou palmier nain appartient à la famille des Arécacées (ordre des Arecidae, classe des Monocotylédone).

Originaire d'Amérique du Nord et poussant à l'état sauvage sous forme de colonies dans les sols sablonneux du Texas de la Louisiane et de la Caroline du Sud, ce palmier ne mesure que de 70 cm à 2m20 de haut.

Le stipe est sous-terrain bien qu'il puisse parfois remonter sur une hauteur de deux mètres ou plus.

Les feuilles, en bouquet au sommet du stipe, sont d'un vert bleuté, longues (1m), palmées (en éventail); les segments foliaires sont coriaces, étroits, pointus et généralement recouverts d'une sorte de cire. L'inflorescence est grande, protégée par une bractée appelée spathe.

Les fleurs, couleurs ivoire sont sessiles solitaires ou en groupe de deux ou trois. Elles sont hermaphrodites et comprennent un calice tubuleux à trois dents valvaires, une corolle divisée presque jusqu'à la base en trois lobes épais. On dénombre six étamines dont les filets entourent l'ovaire et dont les anthères sont oblongues. L'ovaire est formé de trois carpelles libres à la base et unis au sommet en un long style avec un petit stigmate. La floraison, dans l'hémisphère Nord, se déroule d'avril jusqu'à début juin et les fruits mûrissent de septembre à octobre. Il s'agit d'une drupe bleuâtre à maturité, ovale monosperme accompagnée à la base des restes des carpelles stériles. Elle possède un mésocarpe charnu et les endocarpes sont facilement séparables du mésocarpe.



**Figure 9: Serenoa repens**



**Figure 10: fruit de Serenoa repens**

## **2. Description de la drogue**

C'est le fruit qui constitue la matière première pour l'élaboration de diverses préparations: tisane, gélules, teintures, extraits liquides ou semi-solides standardisés (extrait contenant un certain pourcentage d'acide gras et de composés lipido-steroliques) ou non.

Les spécialités à base de *Serenoa repens* commercialisées comme médicament en Europe utilisent des extraits lipido-stéroliques standardisés.

## **3. Utilisation traditionnelle (7)**

Le palmier nain ou palmier scie, *Serenoa repens* B, est une plante médicinale traditionnelle indo-américaine, utilisée dans la pharmacopée occidentale depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. C'est en 1894, que pour la première fois est décrite son action positive sur les dysfonctionnements prostatiques dans les matières médicales américaines. La plante commence alors à être largement utilisée pour soulager les troubles urinaires associés à l'HBP. Elle est également utilisée dans les dysménorrhées et pour stimuler la lactation.

En France, ce remède ne trouve sa place dans un livre d'enseignement pharmaceutique qu'en 1986 et la plante est inscrite à partir de 1987 dans la XXII<sup>ème</sup> édition du *Dorvault*. Les laboratoires Pierre Fabre le commercialisent sous forme de spécialité (Permixon®) depuis 1993.

#### **4. Composition chimique (12, 39, 34, 57)**

L'extrait n-hexanique lipido-stérolique obtenu à partir de la poudre végétale issue du broyage de drupes de *Serenoa repens* est un mélange complexe de composants multiples :

- acides gras libres et leurs esters ;
- phytostérols en faible quantité :  $\beta$ -sitostérol, campestérol, stigmastérol, cyclo-arténol ;
- alcools aliphatiques :  $C_{26}$  ;  $C_{28}$ · $C_{30}$  ;
- divers composés polyterpéniques.

#### **5. Propriétés pharmacologiques, mécanisme d'action**

##### **5.1 Activité anti-proliférative (6, 54, 93)**

###### 5.1.1 Activité anti-androgène in vitro (6, 54, 93)

La prolifération du tissu prostatique est sous la dépendance de la dihydrotestostérone qui est synthétisée à partir de la testostérone par la  $5\alpha$ -réductase ( $5\alpha R$ )

Dans la prostate humaine l'isoenzyme de type 1 est exprimée en faible quantité et montre une activité maximale à pH neutre à basique alors que l'isoenzyme de type 2 est exprimée en plus forte quantité et possède une activité optimale à pH acide.

Une série d'études in vitro ont montré l'effet inhibiteur de l'ELSSr sur l'activité  $5\alpha R$  prostatique de types 1 et 2.(54)

Des travaux menés en 1995 par Iehle et coll ont montré que l'extrait lipidostérolique de *Serenoa repens* inhibe les deux isoformes de l'enzyme mais de manière non compétitive alors que le finastéride est un inhibiteur compétitif et sélectif de l'isoforme 1.

Finasteride :  $K_i$  (isoforme 1) = 330nM

$K_i$  (isoforme 2) = 7.3nM

ELSSr :  $K_i$  (isoforme 1) = 7.2 $\mu$ g/ml :  $K_i$  (isoforme2) = 4.9  $\mu$ g/ml

Les auteurs suggèrent que cet effet inhibiteur, est dû aux composants lipidiques de l'ELSSr qui peuvent modifier l'environnement membranaire des deux isoformes de la 5 $\alpha$ R. En effet l'activité de l'enzyme peut être significativement modifiée par des changements dans la composition phospholipides et en acide gras de la membrane nucléaire car cela entraîne une modification de l'accessibilité de l'enzyme à son cofacteur, le NADPH.

Ceci expliquerait la cinétique d'inhibition de type non compétitif observée lors de cette étude.

En 1996 Weisser et son équipe mettent en évidence les constituants responsables de cette inhibition. Il s'agit de la fraction saponifiable contenant majoritairement des acides gras et plus particulièrement les acides laurique et myristique qui présentent la plus forte activité inhibitrice.(93)

Plus récemment (2000) Bayne et coll ont montré que le Permixon® inhibe significativement la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 et 2. Dans cette étude les auteurs ont utilisé des cultures de cellules épithéliales et de fibroblastes issus du stroma de prostate hypertrophiée et les résultats obtenus montrent que cette inhibition est

significative pour une concentration correspondant à la concentration plasmatique d'un patient recevant la posologie recommandée (10 µg/ml).(6)

#### 5.1.2 Activité anti-androgène in vivo (34, 73, 84)

Les effets anti-androgènes de l'ELSSr ont été confirmés in vivo par l'étude de ses effets sur la croissance induite par les androgènes au niveau de certains organes cibles, dont la prostate.

Ces travaux ont, en outre, permis d'affirmer que cet effet anti-androgène ne s'accompagne pas d'autres effets anti-hormonaux, notamment anti-anabolisants.

Stenger et coll. (1982) ont évalué les propriétés anti-androgènes périphériques de l'ELSSr sur plusieurs modèles animaux (souris mâles castrées, rongeurs prépubères [souris et rats]).

L'expérience a également recherché les manifestations d'autres effets hormonaux éventuels du produit: effet oestrogénique, progestatif, retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Chez la souris mâle castrée et substituée en testostérone, la diminution du poids des organes cibles, traduisant l'activité anti-androgène de l'ELSSr, est hautement significative: prostate ventrale (46%), glandes préputiales (23,6%).

L'effet anti-androgène exogène est également très significatif sur la prostate ventrale et les vésicules séminales du rat prépubère, sans effet anti-anabolisant associé.

Chez le rongeur pré pubère stimulé par FSH, le poids des gonades, thymus et surrénales reste inchangé sous ELSSr, alors que la croissance de la prostate,

des vésicules séminales et des glandes préputiales est inhibée de façon dose-dépendante.

L'ELSSr est par ailleurs dépourvu de toute activité estrogénique ou progestative dans ces modèles. Aucun effet inhibiteur hypophysaire n'est mis en évidence.(84)

Plus récemment, Paubert-Braquet et coll. (1996) ont utilisé un modèle expérimental d'HBP chez le rat dans lequel des rats castrés reçoivent une administration continue d'œstradiol et de testostérone durant 90 jours : le poids de leur prostate augmente significativement par un groupe témoin, avec une première phase de croissance rapide, un maximum à 30 et 60 jours, puis un plateau ou une légère diminution.

L'association d'un traitement oral par ELSSr (50mg /Kg/j), c'est-à-dire une dose équivalente à celle utilisée en clinique, inhibe cette croissance hormono-induite : le poids de la prostate latérale et dorsale est significativement plus faible que dans le groupe témoin à 60 et 90 jours, celui de la prostate ventrale l'étant à 30 et 60 jours.(73)

Une étude réalisée par Sciarra et coll (1996) a évalué les effets d'un traitement de 3 mois par l'ELSSr (320 mg/jour) sur la concentration et la distribution tissulaire de la testostérone (T), de la DHT et de l'epidermal Growth factor (EGF) dans les prostates des patients atteints d'HBP. Les effets de l'ELSSr ont été comparés, sur les mêmes critères, à ceux d'un groupe contrôle.

Les observations dans le groupe non traité montrent que les trois facteurs (T, DHT, EFG) admettent les mêmes différences de distribution tissulaire, leurs concentrations étant significativement plus élevées dans la zone périurétrale que

dans la zone sous-capsulaire. Ce constat est cohérent avec les hypothèses physiopathologiques qui accordent un rôle initiateur à cette région de la prostate dans le développement de l'HBP.

L'administration de l'ELSSr entraîne une disparition de ce gradient de distribution tissulaire. D'autre part, elle s'accompagne d'une diminution marquée des concentrations d'EGF et de DHT, parallèlement à une augmentation légère de la concentration de T. Elle confirme l'activité inhibitrice de l'ELSSr sur la 5-alpha-réductase chez l'homme *in vivo*.

L'effet de l'ELSSr montre par ailleurs que la production prostatique d'EGF est positivement corrélée à celle de la DHT. L'effet de l'ELSSr sur ce facteur de croissance et son effet antiandrogène sont donc interdépendant. (81)

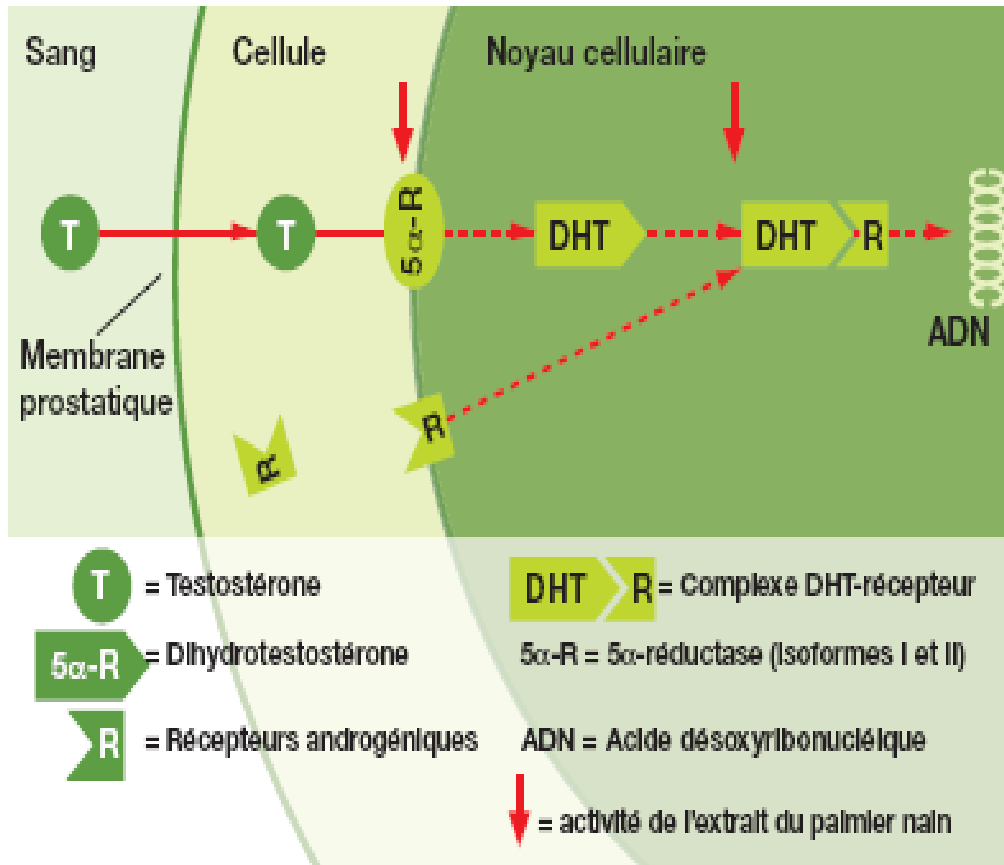


Figure 11: Points d'impact de l'activité antiandrogénique de l'extrait de palmier nain.  
Inhibition de la 5α-réductase et de la liaison de la DHT à son récepteur. (14)

5.1.3 Inhibition de la prolifération induite par le bFGF et l'EGF

(25, 70)

Le rôle joué par les facteurs de croissance cellulaires dans le développement de l'HBP se voit aujourd'hui accorder une importance croissante.

Dans une étude in vitro réalisée par Paubert-Braquet et coll. (1998) des fragments de prostate d'HBP humaine obtenus par résection chirurgicale ont été mis en culture avec ou sans bFGF ou EGF. L'ELSSr a été ajouté 24 heures plus tard à concentrations croissantes (1 ou 10 ou 30 µg/ml). Le bFGF augmente considérablement la prolifération des cellules prostatiques (de 100% à 250%), essentiellement au niveau épithélial. Un résultat comparable est observé avec l'EGF.

L'ELSSr ne diminue que modérément l'activité proliférative basale dans la plupart des prélèvements étudiés. Par contre, la prolifération épithéliale induite par ces facteurs de croissance est significativement inhibée par l'ELSSr, et notamment par la lupénone, l'hexaconasole et la fraction insaponifiable.(70)

Cette activité a même été confirmée in vivo chez l'homme lors d'une étude clinique menée en 1998 par Di Silverio. Lors de cet essai les concentrations en EGF ont été mesurées dans trois régions de la prostate (périurétrale, sous capsulaire et intermédiaire).

Dans le groupe traité par Permixon® (320mg/j pendant 3 mois), une réduction significative des concentrations en EGF est observée dans les trois régions avec un maximum dans la région périurétrale. (25)

En conclusion, les études menées in vitro ont permis de montrer que l'ELSSr (Permixon®) présente une activité antiproliférative sur les tissus

prostatiques. Il inhibe la synthèse de la dihydrotestostérone en inhibant les deux isoformes de la 5 $\alpha$ -réductase de manière non compétitive. Cet effet est principalement dû à la fraction saponifiable de l'extrait et notamment à l'acide laurique et myristique.

L'efficacité de l'extrait dans l'inhibition de l'isoforme de type 2 est 14 fois plus élevée que celle du finastéride mais cette isoforme est beaucoup moins exprimée que le type 1 pour laquelle l'extrait montre une activité équivalente à celle du finastéride.

Par ailleurs, les études in vivo ont montré que l'administration d'extrait lipido-stéroïdique de *Serenoa repens* diminue significativement la concentration en DHT dans le tissu prostatique et permet de limiter la prolifération cellulaire induite par la dihydrotestostérone et par les facteurs de croissance bFGF et EGF.

## **5.2 Activité anti-inflammatoire**

Comme nous l'avons vu l'HBP comporte des manifestations pathologiques caractérisées par une inflammation chronique avec infiltrat leucocytaire constitué essentiellement de lymphocytes et de macrophages. Ces cellules synthétisent des facteurs chimiotactiques comme les leucotriènes qui entretiennent cette inflammation.

### 5.2.1 Inhibition de la phospholipase A2 (76)

Ragab et coll. (1987) ont étudié le potentiel inhibiteur de l'ELSSr sur la phospholipase A2 (PLA2), enzyme responsable de la formation de l'acide arachidonique, précurseur commun des prostaglandines et des leucotriènes (LT), à partir des phospholipides membranaires.

Dans une première étape, des PLA2 d'origines divers (venin de serpent, pancréas de porc) ont été incubées en présence de substrats phospholipidiques variés (liposomes ou micelles de dipalmitoyl-phosphatidylcholine, etc.) et d'ELSSr.

Cette expérience permet d'observer une inhibition concentration-dépendante de l'activité PLA2 par l'ELSSr.

Dans un second temps, l'activité sur la PLA2 a été évaluée soit sur des cultures de cellules prostatiques de rat (essentiellement des fibroblastes), soit sur des cultures primaires de prostate humaine (fibroblastes et cellules épithéliales). Une incubation préalable des cellules en présence d'ELSSr (1 à 100 µg/ml) permet de noter une inhibition concentration-dépendante de l'hydrolyse des phospholipides membranaires, avec diminution de la libération d'acide arachidonique et de la concentration de prostaglandine E2 (PGE2) dans le milieu. La  $CI_{50}$  est de 8,5 µg/ml sur les cultures murines et des résultats similaires sont notés avec les primo-cultures humaines. (76)

### 5.2.2 Inhibition de la 5-lipo-oxygénase (72)

Paubert-Braquet et coll. (1997) ont étudié les effets de l'ELSSr sur la production des métabolites de la 5 lipo-oxygénase (5LO) - notamment le LTB<sub>4</sub>, le 20-hydroxy-LTB<sub>4</sub>, le 20-carboxy-LTB<sub>4</sub> et l'acide 5-hydroxyéicosatétraoïque [5-HETE] par des suspensions de polynucléaires humains, stimulés par l'ionophore A23187 (l'ionophore A23187, en libérant le calcium intracellulaire, active la PLA2 qui génère de l'acide arachidonique à partir de phospholipides membranaires.)

L'expérience montre que l'ELSSr inhibe nettement la synthèse de tous les métabolites de la 5LO, la production de LTB4 et de 5-HETE étant significativement abaissée dès la concentration de 5 µg/ml. Cette inhibition indépendante de tout effet cytotoxique, aboutit à une diminution des leucotriènes chémotactiques (LTB4) et contribue vraisemblablement à l'effet bénéfique de l'ELSSr dans le traitement de l'inflammation qui caractérise l'HBP (72)

### 5.2.3 Inhibition de la cyclo-oxygénase (11)

L'effet inhibiteur d'un extrait de *Serenoa repens* (SG 291) sur la cyclo-oxygénase a été montré par Breu et coll en 1992 ; les auteurs ont parallèlement confirmé l'effet inhibiteur de cet extrait sur la 5 lipo-oxygénase (CI<sub>50</sub> 28,1 µg/ml et de 18,0 µg/ml respectivement). Ces deux activités sont essentiellement dues à la fraction lipophile de l'extrait, alors que les fractions alcool gras et stérols en sont dépourvus.

### 5.2.4 Effets anti-inflammatoires in vivo (88)

Les propriétés anti-inflammatoires de l'ELSSr ont été évaluées par Tarayre et coll. (1983) dans plusieurs modèles d'inflammation provoquée in vivo chez le rat. Ce travail a montré que l'ELSSr :

- inhibe significativement, et à tous les temps de mesure, l'œdème réalisé induit par l'injection intrapéritonéale de dextran.
- réduit de manière significative et dose-dépendante l'hyperperméabilité capillaire des papules dermiques induites par l'injection de dichlorhydrate d'histamine

- diminue de 34% par rapport au témoin la réaction d'anaphylaxie cutanée passive à l'ovalbumine, IgE-dépendante.
- inhibe significativement (81%), après administration réitérée pendant 5 jours, l'œdème caudal provoqué par centrifugation chez la souris
- atténue de façon significative et dose-dépendante l'érythème provoqué par l'exposition aux ultraviolets chez le cobaye.

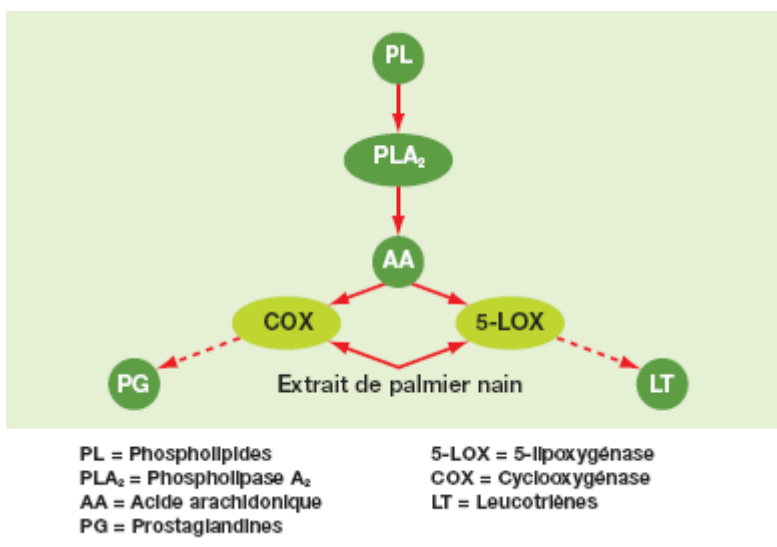


Figure 12: représentation schématique de l'inhibition de la cyclooxygénase et de la 5-lipoxygénase par le palmier nain.(14)

En revanche, aucun effet n'est observé sur la perméabilité capillaire induite par d'autres médiateurs de l'inflammation que l'histamine (bradykinine, sérotonine). Cette étude montre donc que l'ELSSr présente des propriétés inhibitrices sur la phase vasculaire de l'inflammation.

En conclusion, l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (ELSSr ; permixon®) présente une activité anti-inflammatoire in vitro (inhibition de la cascade arachidonique), doublée d'une action anti-œdémateuse, antiphlogistique dans les modèles animaux.

Ce mécanisme d'action explique probablement l'effet très rapide de l'ELSSr sur les symptômes irritatifs de l'HBP, comme la pollakiurie nocturne, particulièrement gênants pour les patients.

## **6. Efficacité thérapeutique, études cliniques**

### **6.1 Etudes non comparatives (3, 74)**

L'efficacité de l'ELSSr sur les signes subjectifs et objectifs de l'HBP a initialement été montrée par des études non comparatives.

L'étude d'Authié et coll. (1987) a inclus 500 hommes atteints d'une HBP légèrement ou modérément symptomatique, âgés de 68,2 ans en moyenne. La plupart des sujets présentaient à l'inclusion une pollakiurie nocturne (97%), une dysurie (92%) et une impériosité (70%). Tous ont reçu un traitement par ELSSr pendant 3 mois. Entre le début et la fin de l'étude, la fréquence des mictions nocturnes a été réduite de 4,0 à 1,8 ; la pollakiurie nocturne s'est améliorée chez 82% des patients, et a disparu complètement dans 45% des cas. La fréquence des mictions diurnes est passée de 6,3 à 4,6 ; la pollakiurie diurne a diminué

chez deux tiers des patients. La dysurie et l'impériosité se sont améliorées chez 75% et 85% des patients, respectivement.

La rapidité des effets thérapeutiques de l'ELSSr a été appréciée dans une autre étude non comparative, ayant inclus 100 patients. En effet, tous les critères d'évaluation - score symptomatique, débit urinaire maximal, volume résiduel post-mictionnel - étaient significativement améliorés après 30 jours de traitement seulement.

L'étude prospective multicentrique coordonnée par Foroutan (1997) (62 urologues libéraux investigateurs) a inclus 592 patients âgés de 66,8 ans en moyenne. Après 89 jours de traitement en moyenne par l'ELSSr à dose habituelle (160 mg x 2/jour), une amélioration très significative des critères suivants a été notée : score IPSS (considéré globalement ou par items individuels), Q max, score de qualité de vie, résidu urinaire post-mictionnel, volume prostatique ( $p < 0,001$  pour la comparaison des valeurs pré- et post-thérapeutiques de chaque critère).

De nombreuses autres études non comparatives portant sur des effectifs moindres ont confirmé l'amélioration des symptômes et des signes objectifs d'HBP grâce à un traitement par Permixon® maintenu pendant 1 à 6 mois. Les études incluant une évaluation périodique des résultats pendant le traitement ont montré que l'amélioration due à Permixon® s'accroît progressivement au cours du temps.

## 6.2 Etudes versus placebo (23)

Ces essais contrôlés ont, en grande majorité, montré la supériorité de l'ELSSr sur le placebo en termes d'amélioration des signes subjectifs et objectifs de l'HBP, confirmant ainsi les résultats des études non comparatives.

Globalement, les études contrôlées versus placebo ont montré que la fréquence des mictions nocturnes diminue sous ELSSr de 33% à 74% en moyenne, contre 13% à 39% sous placebo. La fréquence des mictions diurnes diminue, en moyenne, de 11% à 43%, contre 1% à 29% respectivement.

La supériorité de l'ELSSr sur le placebo en termes d'amélioration de la dysurie (miction douloureuse ou difficile), appréciée par la diminution du score symptomatique moyen (échelles arbitraires à 3 ou 4 points) ou par le pourcentage de patients améliorés, a été démontrée dans plusieurs études.

Le Q max augmente, en moyenne, de 26% à 50% sous ELSSr, contre 2% à 35% sous placebo

L'effet de l'ELSSr sur le volume résiduel post-mictionnel a aussi été évalué par certaines études contrôlées: la diminution des valeurs initiales va de 15% à 50% environ. Dans le groupe placebo, ce paramètre diminué de façon beaucoup moins importante, ou, au contraire, a augmenté. La différence entre les deux groupes est significative.

L'incidence des effets indésirables n'est pas significativement différente entre les groupes traités par Permixon® et les groupes placebo

Parmi l'ensemble de ces travaux, ceux de Descotes et coll. (1995) se distinguent par le protocole qui permet de différencier clairement l'effet placebo

de l'efficacité du Permixon®. En effet, les études antérieures ont souligné l'importance de l'effet placebo dans l'HBP d'une part et, d'autre part, l'existence de variations symptomatiques spontanées de la maladie : ces deux caractéristiques importantes peuvent gêner l'interprétation des essais comparatifs contre placebo. L'étude de Descotes et coll. a donc comporté deux phases successives :

Une première étape, en simple aveugle de J0 à J30, pendant laquelle les patients ont reçu un placebo (matin et soir) ;

La seconde phase était celle de l'essai thérapeutique proprement dit, randomisé en double aveugle ; comparant l'ELSS au placebo entre J30 et J60, chez 176 patients non répondeurs au placebo pendant l'étape précédente (amélioration du Qmax initial < 30%)

### **6.3 Permixon® versus finasteride (14)**

Une étude particulièrement importante, tant par la taille des effectifs inclus que par la qualité de la méthodologie utilisée, a comparé l'efficacité de l'ELSSr à celle du finastéride. Ce vaste essai multicentrique international randomisé a été mené entre avril 1993 et décembre 1994 par Carraro et coll, dans 87 centres urologiques de neuf pays européens. La population étudiée comprenait 1 098 hommes, âgés de plus de 50 ans, atteints d'une HBP modérément symptomatique et ne justifiant pas une intervention chirurgicale.

#### 6.3.1 Effets sur la symptomatologie

La diminution moyenne de l'IPSS est de 22% dès 6 semaines ( $p < 0,001$ ), et de 38% à 6 mois ( $p < 0,001$ ).

Si l'on considère séparément chacun des 7 symptômes explorés par l'IPSS, une amélioration (c'est-à-dire une diminution du score) a été notée chez 47% à 67% des patients, selon le critère considéré. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à 26 semaines pour chacun de ces 7 symptômes.

La diminution moyenne du score IPSS global à 26 semaines était de 37% dans le groupe ELSSr, contre 39% dans le groupe finastéride ( $p = 0,17$ )

Comparativement à l'état initial, l'amélioration symptomatique a été équivalente, rapide et significative dans les deux groupes,

### 6.3.2 Effet sur les débits urinaires maximal et moyen

Le débit urinaire maximal (Q max) était significativement augmenté dans les deux groupes dès 6 semaines de traitement. A 26 semaines et comparativement aux valeurs initiales, il était en moyenne passé de 10,6 ml/s à 13,3 ml/s sous ELSSr, contre de 10,8 ml/s à 14,0 ml/s sous finastéride (augmentation de 25% versus 30% ;  $p = 0,03$ ).

Le débit urinaire moyen, significativement augmenté par rapport à sa valeur initiale dans les deux groupes dès 6 semaines de traitement, s'est ensuite pratiquement stabilisé. A 6 mois, son augmentation moyenne était comparable dans les deux groupes (ELSSr : + 15%, finastéride : +20%, différence non significative).

Enfin, la stratification en sous-groupes définis par l'intensité initiale des symptômes (IPSS < ou > ou égal à 18) et de l'obstruction (Q max < ou > ou égal à 10 ml/s) a permis de préciser à 26 semaines que :

- le pourcentage de sujets ayant un IPSS élevé >ou égal à 18 et un Q max faible < 10 ml/s est passé de 13% à 4% environ.
- celui des sujets ayant au contraire un IPSS faible < 18 et un Q max élevé >ou égal à 10 ml/s est passé de 40% à plus de 60%.

L'amélioration des symptômes et des paramètres urodynamiques est concordante chez les deux tiers des malades dans les deux groupes thérapeutiques.

### 6.3.3 Effet sur le volume prostatique et la PSA

Le volume de la prostate a diminué dans les deux groupes thérapeutiques. Cependant, à 13 semaines, cette diminution était beaucoup plus marquée sous finastéride (16% contre 7% ;  $p < 0,001$ ). Aucune évolution ultérieure significative du volume de la prostate n'a été observée (à 26 semaines: -18% pour le finastéride et -6% pour l'ELSSr).

Comparativement à sa valeur initiale ( $3,23 \pm 3,34$  ng/ml), la concentration du PSA a diminué nettement et significativement sous finastéride, tant à 3 mois qu'à 6 mois où elle était de  $1,99 \pm 1,98$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ). En revanche, cette concentration n'a quasiment pas varié sous ELSSr, La différence entre les deux groupes était statistiquement significative ( $p < 0,001$ )

Le volume de la prostate et la concentration plasmatique en PSA sont plus fortement réduits dans le groupe finastéride

### 6.3.4 Incidence des effets indésirables

Les patients traités par Permixon® ont présenté significativement moins d'altération de la fonction sexuelle que ceux traités par le finastéride

#### **6.4 Permixon® versus $\alpha$ -bloquant (26)**

Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle sur 12 mois comparant l'efficacité de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (Permixon® 320 mg par jour) et d'un  $\alpha$ -bloquant (la tamsulosine 0,4 par jour), dans le traitement des troubles sévères du bas appareil urinaire évocateur d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), 685 patients présentant une HBP avec un score international symptomatique de la prostate (I-PSS) > 10 ont fait l'objet d'une analyse d'efficacité.

Le score I-PSS total montrait une diminution moyenne de 7,8 points sous Permixon et de 5,8 points sous tamsulosine avec une différence inter groupes de traitement à la limite de la significativité statistique ( $p = 0,051$ ). Les symptômes irritatifs ont connu une amélioration significativement plus importante

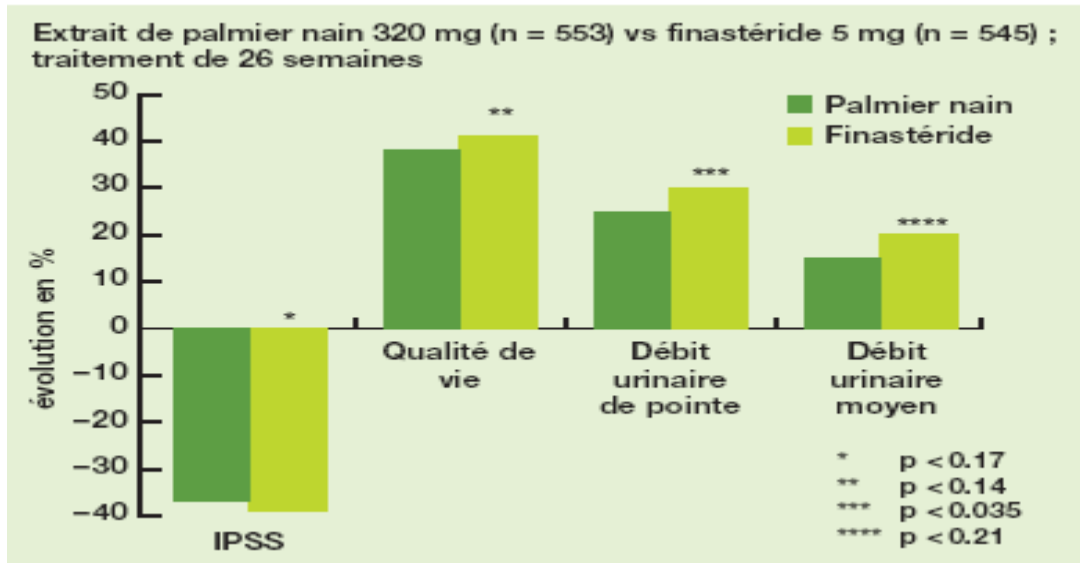


Figure 13: Efficacité de l'extrait du palmier nain par rapport au finastéride chez les patients présentant une HBP.(14)

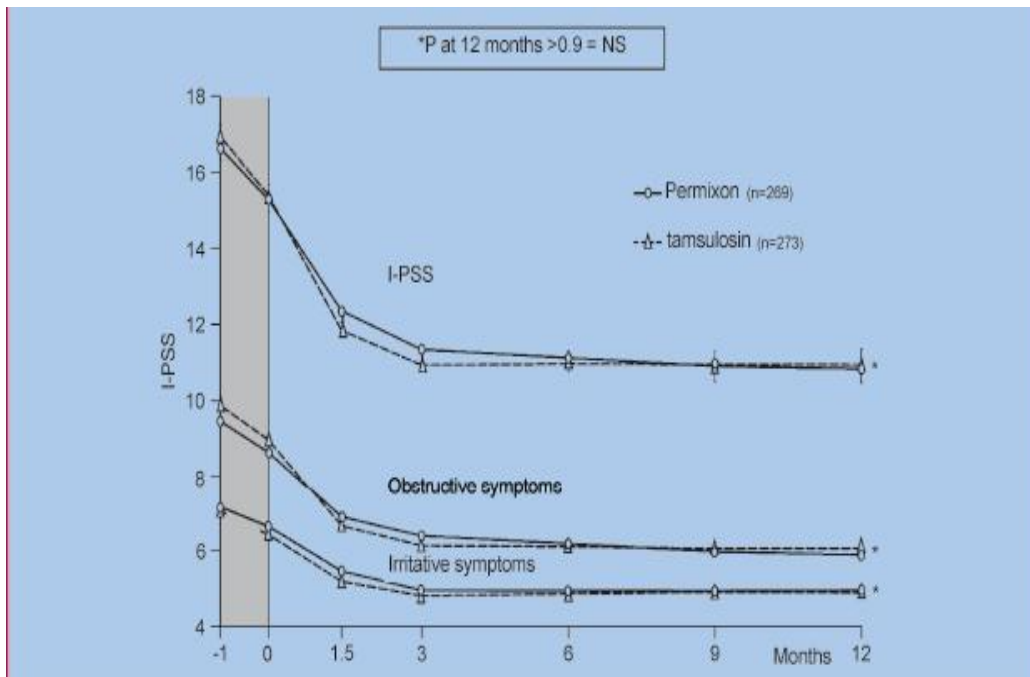


Figure 14: Evolution du score d'IPSS après traitement par permixon et tamsulozine. (26)

( $p = 0,049$ ) avec Permixon, qu'avec la tamsulosine (-2,9 points versus -1,9 points). La supériorité du Permixon, dans l'amélioration des symptômes irritatifs s'est manifestée dès le 3<sup>ème</sup> mois de traitement ( $p=0,005$ ) et s'est maintenue jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois ( $p = 0,03$ ).

## **7. Tolérance**

La tolérance de l'extrait de palmier nain a été supérieure à celle des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase (finastéride) et des antagonistes des récepteurs  $\alpha 1.34$ . Les études ont montré que la fréquence de la dysfonction érectile est significativement plus faible sous l'extrait de palmier nain que sous le finastéride. Wilt T.J. et coll ont procédé à une méta-analyse de 21 études qui ont porté sur 3139 patients : celle-ci a permis de conclure que 4,9% des patients sous le finastéride ont présenté une dysfonction érectile contre 1,1% seulement des patients traités par l'extrait de palmier nain. Les seuls effets indésirables observés à ce jour sous l'extrait de palmier nain ont été des troubles gastriques qui ont été de faible intensité. Dans la méta-analyse de Wilt T.J. et coll. La fréquence de cet effet indésirable a été de 1,3% sous l'extrait de palmier nain, de 0,9 sous le placebo et de 1,5% sous le finastéride.

## **8. Conclusion**

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* présente une activité antiproliférative due à l'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone et à l'inhibition, des facteurs de croissance comme le bFGF et l'EGF. In vitro l'activité inhibitrice de la 5 $\alpha$ -réductase semble être aussi importante que celle du finasteride mais des études

complémentaires sont nécessaires pour confirmer cela in vivo et ainsi prendre en compte la biodisponibilité de l'extrait.

L'ELSSr possède également une activité vis-à-vis de la composante inflammatoire de l'HBP. En effet plusieurs études in vivo et in vitro ont permis de montrer une puissante inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes qui sont des facteurs chémotactiques permettant l'infiltration leucocytaire des tissus prostatique .

Les études pharmacologiques permettant de mieux comprendre les résultats obtenus lors des études cliniques

En effet les études cliniques versus placebo ont permis de montrer l'efficacité du Permixon® en termes d'amélioration des symptômes subjectifs (IPSS) ainsi que dans l'amélioration du paramètre urodynamiques tel que le débit urinaire maximal (Qmax). Ces études ont également montré une très bonne tolérance de l'extrait.

## II .PYGEUM AFRICANUM H, LE PRUNIER D'AFRIQUE

### 1. Caractéristiques botanique et écologique (8, 61)

Le prunier d'Afrique, *Pygeum africanum* Hook est un grand arbre appartenant à la famille des Rosaceae (ordre des Rosidae, classe des Dicotylédones). Il est également souvent dénommé *Prunus africana* Kalkman. C'est un arbre fréquemment rencontré dans les forêts des montagnes de l'Afrique de l'Ouest (Ghana, Cameroun), d'Afrique de l'Est (Ethiopie, Kenya, Ouganda, Tanzanie, Congo), d'Afrique du Sud et de Madagascar. C'est au Cameroun que l'espèce est la plus abondamment répandue et c'est dans ce pays qu'elle a été décrite pour la première fois.

Cet arbre peut atteindre 30m de hauteur et son tronc peut mesurer jusqu'à 60 cm de diamètre. Il possède des feuilles elliptiques persistantes épaisses et coriaces, le pétiole ainsi que la nervure sur la face inférieure présentent une couleur légèrement rougeâtre.

Les inflorescences peuvent atteindre 10cm, elles comprennent un pédoncule de 1cm issu de l'axe et une bractée primaire de couleur brun luisant largement engainante. Les fleurs au nombre de 1 à 20 par racème, sont portées par des pédicelles issus de bractées secondaires très réduites. Le périanthe est irrégulier, les sépales sont glabres mais poilues vers l'apex. Les pétales sont ovales et blancs et on compte 30 étamines. L'ovaire de forme ovoïde mesure 1mm, le style est laineux sous le stigmate jaune.

Le fruit est une drupe rouge à maturité puis brun-rouge foncé. L'endocarpe est mince, jaune clair, brillant et possède un tégument glabre.

## **2. Description de la drogue (8, 12)**

C'est l'écorce qui est utilisée pour la fabrication des extraits. Elle est de consistance tendre, épaisse (1,5cm), fibreuse et possède une section rouge -rosée virant rapidement au brun. Elle dégage une odeur caractéristique d'amande amère. L'aubier blanc-rosée, épais de 3cm, passe progressivement à un bois de cœur rose-saumonné, mi-dur devenant ensuite brun à la lumière.

## **3. Utilisation traditionnelle**

L'écorce du prunier d'Afrique, *Pygeum africanum*, est utilisée en décoction depuis des siècles en médecine traditionnelle pour traiter les troubles de la prostate.

C'est au XVIème siècle que des voyageurs européens ont commencé à s'intéresser aux propriétés de cet arbre en découvrant que des tribus d'Afrique du Sud utilisaient son écorce pour traiter des troubles de la vessie qu'ils avaient baptisés « la maladie du vieil homme ».

En Europe, l'extrait lipido-sterolique standardisé d'écorce de *Pygeum africanum* (l'ELSPa) est utilisé chez l'homme depuis le milieu des années soixante. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité Tadenan® depuis 1969 par les laboratoires Fournier.



**Figure 15: le prunier d'Afrique**

#### **4. Composition chimique (61)**

L'analyse de l'extrait montre qu'il renferme une fraction lipidique (acide gras en C<sub>12</sub> et C<sub>24</sub>) des phytostérols ( $\beta$ -sitostérol libre et glycosylé, campesterol), des acides triterpéniques pentacycliques (ursolique, oléanique et leurs homologues di ou trihydroxylés en C<sub>2</sub> – C<sub>3</sub> et/ou C<sub>24</sub>, éventuellement acylés par l'acide férulique), et des alcanols linéaires : n-tetracosanol et n-docosanol qui semblent exister dans l'extrait sous la forme d'esters de l'acide férulique.

#### **5. Propriétés pharmacologiques, mécanisme d'action**

##### **5.1 Activité antiproliférative**

###### 5.1.1 Effet anti-androgène (100)

L'ELSPa ne montre qu'une très faible activité inhibitrice sur la 5 $\alpha$ -réductase, sa CI50 n'est que de 63mg/ml contre 5.6mg/ml pour le Permixon dans le même modèle.

Cependant plusieurs études menées sur des rats auxquels on administre de la DHT afin de provoquer expérimentalement une HBP, montrent que l'ELSPa, en pré- co- ou post- traitement, permet de limiter les symptômes induits par la DHT.

Dans ce modèle, l'administration sous-cutanée de DHT à raison de 1,25mg/kg pendant deux semaines, entraîne une augmentation de la masse totale de la prostate affectant principalement le lobe dorsal et ventral.

Ceci s'accompagne de modifications urodynamiques consécutives à l'obstruction vésicale et simulant celles de l'HBP humaine.

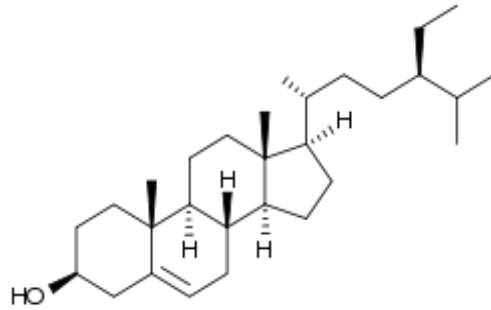


Figure 16:  $\beta$ -sitostérol

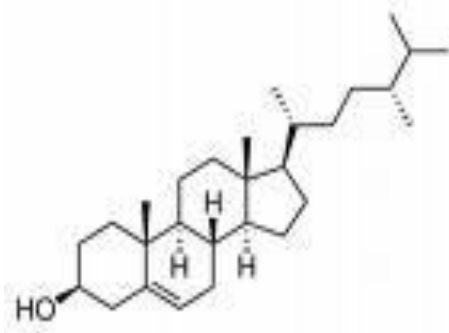


Figure 17: campestérol

Yosh Yoshimura et coll (2003) ont montré qu'une administration de 100mg/kg d'ELSPa concomitante ou postérieure à celle de DHT inhibe les effets de cette dernière sur la fréquence des mictions et sur le débit urinaire. Seul le co-traitement montre une capacité à limiter significativement l'augmentation du volume prostatique et en particulier au niveau du lobe ventral.

Une autre étude menée par Myung-Soo et coll montre qu'un pré-traitement à l'ELSPa permet également de limiter les effets de la DHT sur le temps de miction, le volume urinaire émis par miction, le débit urinaire et le volume prostatique.

#### 5.1.2 Inhibition de la prolifération des fibroblastes induite par les facteurs de croissance (69)

La première étude fut menée par Paubert-Braquet et coll (1994) sur une lignée de fibroblastes murins 3T3. Dans ce modèle, le bFGF, l'EGF et l'IGF induisent une augmentation significative de la prolifération des fibroblastes 3T3, respectivement de 110% à 187% ( $p < 0.001$ ), de 96% à 145% ( $p < 0.001$ ), de 134% à 147% ( $p < 0.005$ ).

L'ELSa inhibe la prolifération basale des fibroblastes à partir de 10 $\mu$ g/ml. En revanche son action inhibitrice est beaucoup plus importante lorsque la prolifération cellulaire est induite par des facteurs de croissance, principalement le bFGF.

Cet effet inhibiteur est observé à faible concentration, de l'ordre du  $\mu$ g/ml, et a pu être mis en évidence par deux méthodes de mesure de la prolifération : la décroissance de la coloration nucléaire et l'incorporation de ( $^3$ H) méthylthymidine qui permet de visualiser la synthèse d'ADN.

Les effets sont significatifs à partir de 1µg/ml pour les cellules stimulées et à partir de 5µg/ml pour les cellules non stimulées.

L'activité antiproliférative de l'ELSPa s'exerce principalement vis-à-vis de l'EGF.

Le mécanisme d'action de cet effet antiprolifératif n'a pu être déterminé clairement à ce jour mais les auteurs émettent les hypothèses suivantes :

- une activité protéasique pourrait être impliquée dans la modulation de l'activité biologique du bFGF
- il est maintenant bien établi que l'héparine stabilise le bFGF, augmentant ainsi son activité biologique, et que ce facteur de croissance se lie à des héparans présent sur les membranes. La modulation de ses structures par l'ELSPa pourrait rendre compte de son activité vis-à-vis du bFGF
- l'ELSPa pourrait également interférer avec la liaison des facteurs de croissance sur leurs récepteurs spécifiques (ou avec une co-structure renforçant l'interaction du facteur avec son récepteur)
- enfin on peut également envisager que l'ELSPa interagisse avec le recyclage des récepteurs membranaires ou avec le couplage de ces derniers avec les cibles moléculaires intracellulaires.

### 5.1.3 Inhibition de la prolifération des fibroblastes induite par des facteurs mitogéniques (97)

Une étude menée par Yablonsky et Nicolas (1997) montre que l'ELSPa inhibe également la synthèse d'ADN induite par des activateurs de protéine

kinase C (PKC) tels que le TPA et le PDBu dans les fibroblastes prostatiques en culture et pour des CI50 proche de celles obtenus avec les facteurs de croissance. Cependant cet effet est réversible et les cellules traitées par l'ELSPa gardent la possibilité de répondre à la stimulation des facteurs mitogéniques TPA et PDBu 20h après l'application de l'ELSPa.

Il serait donc probable que le mécanisme d'action de l'ELSPa relèverait d'une interaction avec les voies de transductions médiées par les PKC et interférant sur la synthèse de l'ADN.

Dans ces deux études il a été démontré que l'effet antiprolifératif de l'ELSPa n'est pas en relation avec un effet cytotoxique car la viabilité cellulaire déterminée par examen microscopique a toujours été supérieure à 95% dans toutes les expériences.

En résumé, l'ELSa présente une activité antiproliférative qui passe par l'inhibition de l'activité mitogénique des facteurs de croissance et notamment de l'EGF. Cette activité pourrait trouver son origine dans une interférence au niveau des voies de transduction des PKC qui dépendent des récepteurs à tyrosine kinase des facteurs de croissance. D'autres études sont toute fois nécessaires pour préciser ce mécanisme d'action.

Cet effet antiprolifératif semble également être la conséquence d'une inhibition de la synthèse et/ou de l'activité de la DHT. En effet l'ELSa entraîne une faible inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase mais il est en mesure de contrer les effets délétères de l'administration de DHT sur les fonctions urinaires dans les modèles animaux *in vivo*.

## 5.2 Activité anti-inflammatoire (8, 71)

### 5.2.1 Etudes in vivo

L'action anti-œdémateuse et anti-inflammatoire de l'ELSPa a été mise en évidence dans plusieurs études in vivo.

L'injection de caragénine chez le rat provoque un œdème local par exsudation. Le volume de cet œdème peut être significativement diminué par une administration préalable d'ELSPa par voie orale à raison de 400mg/kg. Cette dose est bien évidemment supra thérapeutique.

De même l'ELSPa s'oppose à l'œdème inflammatoire créé par l'injection de nystatine.

Le chlorhydrate d'histamine, par voie intradermique, provoque chez le rat une augmentation de la perméabilité capillaire avec fuite extravasculaire de protéines sériques, cette réaction peut être limitée par l'injection intrapéritonéale d'ELSPa à raison de 1,10mg/kg. (8)

### 5.2.2 Etudes in vitro (71)

Les études in vitro ont permis de préciser les mécanismes qui seraient à l'origine de cet effet anti-inflammatoire.

Paubert-Braquet et coll (1994) a pu montrer, dans une étude menée in vitro sur des polynucléaires humains stimulés par l'ionophore A23187, que l'ELSPa possède une activité inhibitrice dose-dépendante sur la synthèse des leucotriènes par la 5 lipo-oxygénase. La formation de l'acide 5- hydroxyeicosatétraénoïque est inhibée à partir d'une concentration de 1 µg/ml et celle du 20

hydroxyleukotriène B<sub>4</sub> et du 20-carboxyleukotriène B<sub>4</sub> à partir d'une concentration de 3µg/ml.

Les composées triterpéniques (acides ursoliques et oléaniques), présents dans l'extrait de *Pygeum africanum* pourraient être en partie responsables de cet effet anti-inflammatoire. Ces composés sont en effet capables d'inhiber l'activité de la glucosyl-transférase, enzyme impliquée dans la dépolymérisation des protéoglycanes du tissu conjonctif pendant la phase inflammatoire.

Ainsi en inhibant la formation des médiateurs de l'inflammation, l'ELSPa pourrait s'opposer à l'infiltration des cellules inflammatoires dans le tissu prostatique.

En résumé, l'ELSPa présente une activité anti-œdémateuse et anti-phlogistique qui a été démontrée sur plusieurs modèles animaux *in vivo*. L'activité anti-inflammatoire de l'ELSPa est due à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes par la 5-lipooxygénase ainsi qu'à l'inhibition de la glucosyl-transférase (enzyme entraînant la dépolymérisation des protéoglycanes du tissu conjonctif). Cette dernière activité est attribuée plus particulièrement à deux dérivés triterpéniques, l'acide ursolique et l'acide oléanique.

### **5.3 Effets anti-œstrogéniques (16, 65)**

L'ELSPa présente des propriétés phyto-œstrogéniques. Il agit comme agoniste /antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes et induit par ce biais une modification morphologique de l'épithélium glandulaire de la prostate qui serait due à une légère activité anti-œstrogène.

## 5.4 Effets sur la composante dynamique de l'HBP(37, 56, 57)

### 5.4.1 Le modèle animal

Des études menées chez le lapin ont mis en évidence l'efficacité de l'ELSPa dans la prévention des dysfonctionnements contractiles de la vessie entraînés par une obstruction vésicale partielle.

Ce modèle animal permet de reproduire les modifications fonctionnelles et le dysfonctionnement vésical résultant d'une HBP chez l'homme.

Grâce à ce modèle, on a pu montrer que la vessie est capable de compenser l'accroissement de la résistance urétrale par une hypertrophie progressive. En réalité on distingue trois principales phases consécutives à l'obstruction vésicale :

- une phase initiale suivant l'opération (chez le lapin) de ligation partielle (j1-j14) caractérisée par une distension de la paroi vésicale suivie d'une augmentation progressive de la masse totale de la vessie. On observe également l'apparition de dysfonctionnements contractiles et métaboliques.
- une phase de stabilisation de la masse et des fonctions contractiles, mais ceci s'accompagne toutefois de modifications morphologiques et structurales des cellules de la paroi vésicale. La durée de cette phase est très variable d'un individu à l'autre.
- une phase de décompensation au cours de laquelle on observe une détérioration progressive des fonctions contractiles ayant pour conséquence l'impossibilité d'effectuer une vidange complète de la

vessie. Par ailleurs on note une augmentation de la masse totale de la vessie avec une diminution progressive de la proportion de fibres musculaires dans la paroi vésicale.

Finalement soit la vessie présente une épaisse membrane fibreuse avec une capacité réduite, une faible élasticité et peu ou pas de fonction contractiles, soit elle présente une fine membrane fibreuse avec une grande capacité et peu ou pas de fonctions contractiles.

Trois grandes altérations cellulaires ont pu être identifiées chez le lapin :

- une dénervation progressive de la vessie
- un dysfonctionnement sélectif du réticulum sarcoplasmique dans sa capacité de captage et de libération du  $Ca^{2+}$
- un dysfonctionnement mitochondrial

Chez l'homme souffrant d'une obstruction partielle consécutive à une HBP, on a également pu mettre en évidence une augmentation de l'épaisseur de la paroi vésicale, une dénervation progressive et un dysfonctionnement mitochondrial et sarcoplasmique.

Chez l'homme les symptômes urinaires n'apparaissent pas d'emblée car la vessie va d'abord compenser cette obstruction par une hyperplasie progressive. Durant cette phase de compensation les symptômes restent légers et le patient ne ressent pas le besoin de consulter. L'apparition de symptômes plus sévères correspond à une décompensation vésicale qui peut être progressive ou brutale.

#### 5.4.2 Effets de l'ELSPa sur l'obstruction vésicale

Une étude menée par Levin et coll (1997) montre que L'ELSPa repousse la survenue de cette décompensation en limitant l'hypertrophie vésicale, les dysfonctionnements contractiles et la perte d'élasticité. (57)

Levin et coll (1996) ont pu montrer que l'instauration d'une obstruction partielle stimule la libération d'enzyme protéolytique et d'hydrolases à l'origine des dommages causés au niveau de certaines membranes cellulaires et neuronales entraînant la progressive dénervation de la vessie ainsi que les dysfonctionnements mitochondriaux et sarcoplasmiques. L'ELSPa serait donc capable de protéger ces membranes cellulaires des attaques enzymatiques.

Par ailleurs l'ELSPa est à l'origine d'une production accrue d'HSP70 qui serait à l'origine de ses effets protecteurs sur la fonction vésicale (56)

On a également pu montrer que le phénomène de décompensation serait aussi relié à l'apparition d'ischémies transitoires et cycliques que le Tadenan® serait en mesure de prévenir notamment par l'intermédiaire de cette synthèse accrue d'HSP70 mais ceci reste en cours d'investigation.

Finalement il a été montré que cette hyperplasie compensatrice est sous la dépendance d'une synthèse accrue de certains facteurs de croissance comme le bFGF et l'EGF dont l'action est inhibée par l'ELSPa. En conclusion, l'ELSPa présente une activité protectrice vis-à-vis des structures tissulaires vésicales lorsqu'elles sont soumises à de fortes pressions induites par une obstruction partielle de l'urètre. Le Tadenan® permet de limiter l'hypertrophie compensatrice de la vessie et la dégradation de ses fonctions en inhibant

l'activité des facteurs de croissance et en augmentant la synthèse des protéines protectrices HSP70.

## **6. Efficacité thérapeutique du Tadenan®, études cliniques (47)**

Lors d'une évaluation récente (2001) de la littérature médicale concernant l'ELSPa, 31 essais cliniques ont pu être identifiés mais seuls 18 d'entre eux ont été jugés de qualité suffisante pour évaluer l'efficacité clinique de l'ELSPa. Les 18 études ont impliqué un total de 1562 patients pour une durée moyenne de traitement de 61 jours (30 à 122) et 17 ont été réalisées en double aveugle. L'âge moyen des patients était de 66 ans (42 à 89 ans).

La majorité des essais (13) sont relatifs à un extrait standardisé de *Pygeum africanum* seul contre placebo

Les résultats individuels de chacune des 18 études sauf une ont démontré une amélioration des symptômes urinaires chez les patients traités par un extrait de *Pygeum africanum*. Aucun des essais n'a montré que l'extrait donnait de moins bons résultats que le placebo ou un produit analogue.

Sur les 13 essais comparant un extrait de *Pygeum* seul contre un placebo, 12 ont mis en évidence un effet statistiquement bénéfique de l'extrait sur au moins un des paramètres d'efficacité par rapport au placebo (symptôme généraux, nycturie, débit urinaire maximal ou volume résiduel).

L'analyse statistique des résultats communs à ces études, comparant l'effet de l'extrait seul contre placebo, a montré que comparé au placebo l'administration de l'extrait :

- réduit significativement de 19% les nycturies (- 0.9 fois par nuit en moyenne, n=325 patients de 3 études)
- augmente significativement les débits urinaires maximums de 23% (+2ml/s en moyenne, n=363 patients de 4 études.)
- réduit significativement le volume urinaire résiduel de 24% (-13ml en moyenne, n=264 patients de 2 études).

Cette analyse montre également que par rapport aux patients traités par le placebo, les patients recevant un extrait de Pygeum ont deux fois plus de chance en moyenne de présenter une amélioration de leurs symptômes évalués par un médecin spécialiste (65 Vs 30% n=430 patients de 6 essais cliniques).

Dans l'ensemble de ces études cliniques, les effets secondaires ont été limités et non significatifs par rapport au placebo.

En conclusion, bien que peu d'essais aient utilisé une échelle de score symptomatique standardisée, que les critères d'inclusion/exclusion et les méthodes de randomisation furent plus ou moins bien définis suivant les études, l'ensemble des données plaide en faveur d'une efficacité significative des extraits de Pygeum africanum dans le traitement des troubles urinaires liés à l'HBP.

## **7. Conclusion**

L'extrait lipido-stérolique de Pygeum africanum a fait l'objet de nombreuses études menées in vitro et in vivo afin de déterminer les propriétés pharmacologiques qui permettent d'expliquer son efficacité dans le traitement de l'HBP.

Ces études ont permis d'identifier une activité antiproliférative due à l'inhibition de l'activité proliférative des facteurs de croissance et de la dihydrotestostérone (DHT) sur les tissus prostatiques.

L'ELSPa présente par ailleurs des propriétés anti-œdémateuse et anti-phlogistique dans les modèles *in vivo*, et il inhibe la synthèse des leucotriènes *in vitro* ce qui permet de penser qu'il est en mesure de limiter les phénomènes d'infiltration leucocytaire observés dans l'HBP. Il présente également une activité inhibitrice de la glucosyl-transférase qui est responsable de la dépolymérisation des protéoglycanes au niveau du tissu conjonctif lors des phénomènes inflammatoires.

Plusieurs études ont également permis de mettre en évidence une activité protectrice au niveau des structures vésicales ce qui permet de retarder l'apparition des symptômes urinaires de l'HBP. Cet effet est dû à une augmentation de la synthèse des protéines HSP 70 ainsi qu'à l'inhibition des facteurs de croissance ce qui limite l'hyperplasie vésicale réactionnelle.

Les études cliniques ont dans leur grande majorité permis de confirmer l'efficacité du Tadenan® dans l'amélioration du débit urinaire max, de la nycturie et dans la diminution du volume résiduel post mictionnel. Elles ont par ailleurs mis au jour la très bonne tolérance du Tadenan.

Les résultats obtenus lors de ces essais cliniques permettent de justifier l'usage du Tadenan dans la prise en charge des symptômes légers à modérés de l'HBP.

Cependant des études complémentaires comparant l'efficacité du Tadenan à celle des traitements conventionnels (inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase et  $\alpha$ -

bloquant) et évaluant l'amélioration de l'IPSS permettrait de mieux évaluer son efficacité et son intérêt dans la prise en charge de cette pathologie.

Référence	Posologie (mg)	Nombre de patients	Amélioration de la nycturie	Amélioration du débit urinaire max	Amélioration du volume urinaire résiduel
BONGI	Tadenan 75 mg/j 60j	25	59%**		29%**
	placebo	25	17%		7%
MAVER	Tadenan 100 mg/j 60j	30	47%**		23%**
	placebo	30	10%		0%
DONKERVOORT	Tadenan 100 mg/j 90j	10	Pas de bénéfice	Pas de bénéfice	Pas de bénéfice
	placebo	10			
MANDRESSI	Tadenon 100 mg/j 30j	20	38%**		4%
	placebo	20	4%		0%
DUFOUR	Tadenon 100 mg/j 35j	60	79%**		
	placebo	60	50%		
RANNO	Tadenon 100 mg/j 35j	20	56%**	91%**	
	placebo	19	20%	4%	

**Figure 18: résumés des études cliniques contrôlées en double aveugle Tadenan® versus placebo; p\*: p<0,05; p\*\* : p<0,01 (47)**

### III . URTICA DIOICA L, LA GRANDE ORTIE

#### 1. Caractéristiques botanique et écologique (12)

La grande ortie, *Urtica dioica* L est une plante herbacée vivace dioïque de la famille des Urticaceae (ordre des Urticales, classe des Dicotylédones). Elle mesure de 60 à 120 cm de haut et est recouverte de poils urticants.

La tige robuste dressée non ramifiée, quadrangulaire, émet des organes souterrains qui sont constitués par des rhizomes cylindriques de 3 à 10 mm d'épaisseur et de longues racines de 1 à 5 mm d'épaisseur pourvues d'un enchevêtrement de fins radicelles. Les feuilles vert-sombre, sont opposées, oblongues à ovales, généralement cordées à la base à dents terminales plus grande que les latérales. Les inflorescences verdâtres, forment de longues grappes dressées, puis finalement penchées, rameuse à l'aisselle des feuilles. Le fruit est un akène.

L'espèce est nitrophile, très commune jusqu'à 2300m d'altitude, sur les décombres, les haies, près des habitations où elle apprécie les sols riches en azote.

#### 2. Description de la drogue(12)

La drogue est constituée de fragments de racine gris-brun, d'environ 5mm d'épaisseur, irrégulièrement courbé, ils possèdent des stries longitudinales distinctes. En coupe est transversale, la racine est creuse, la section blanche ; la cassure est dure et fibreuse.

Il n'y a ni odeur ni saveur caractéristique.

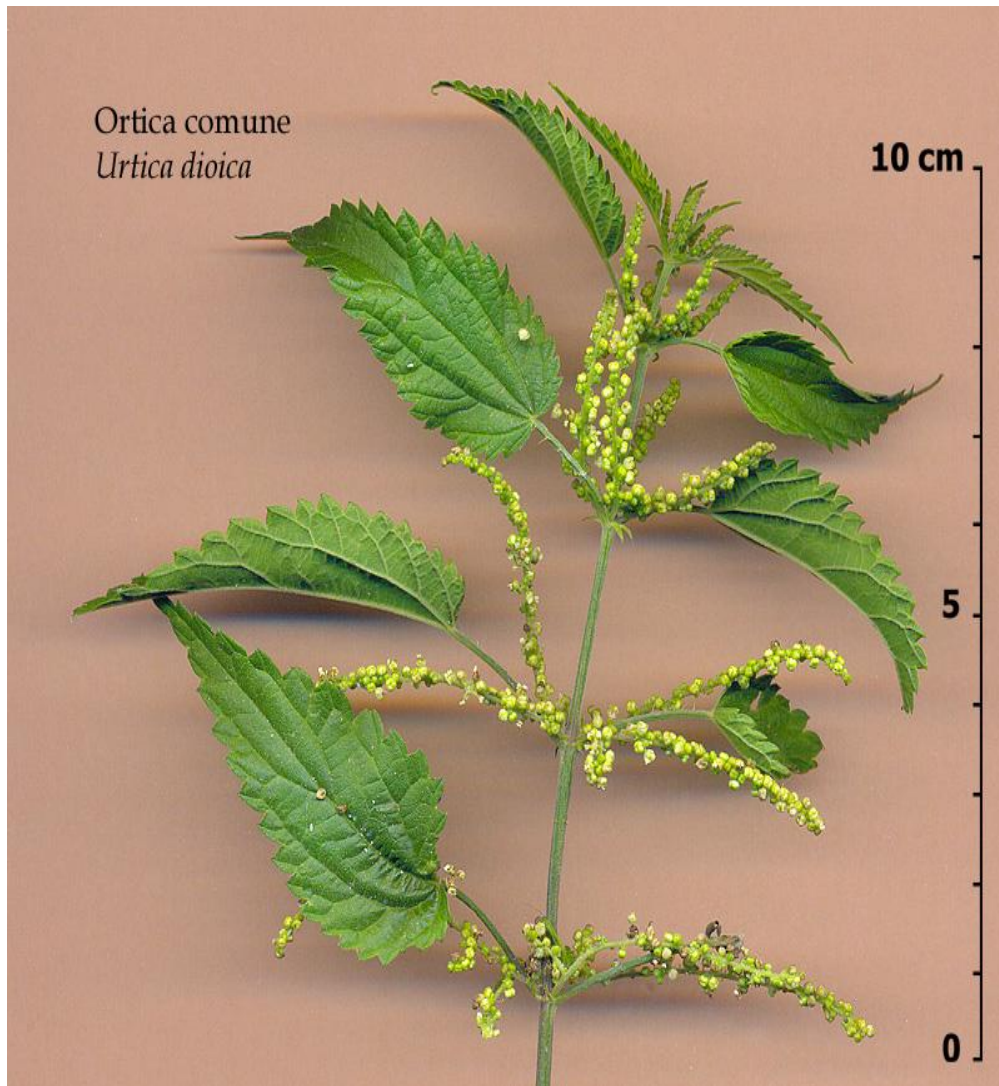


Figure 19: Urtica dioica(12)



**Figure 20: Urtica dioica(12)**

### **3. Utilisation traditionnelle**

L'ortie était bien connu chez les grecs et les romains. Les premiers, qui l'appelaient alkalyph, s'en servaient pour soigner la toux, la tuberculose, l'arthrite, ainsi pour stimuler la pousse de cheveux. La pratique de la flagellation thérapeutique avec des tiges d'ortie remonte également à l'antiquité.

En Europe, on la consomme volontiers en potage ou en salade, et il fut même une époque où son infusion était fort appréciée dans les salons mondains. Avec les feuilles de pissenlit et d'autres légumes printanières, les jeunes pousses d'ortie faisaient partie des cures de printemps qui ont été jadis si populaire.

L'emploi de la racine dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate n'est apparu qu'au milieu du siècle dernier et la commission européenne reconnaît ses vertus depuis le début des années 80. Pour la commission allemande, la racine d'ortie augmente le volume et le débit urinaire et réduit le résidu post mictionnel.

### **4. Composition chimique (12)**

L'analyse des différents extraits des racines a permis d'identifier un certain nombre de composés:

- Phytostérol dont le  $\beta$ -sitostérol et le campésterol
- Les acides triterpéniques
- Les lignanes
- Des polysaccharides
- Des céramides
- Des acides gras, les lectines dont l'UDA (Urtica Dioica Agglutinin)

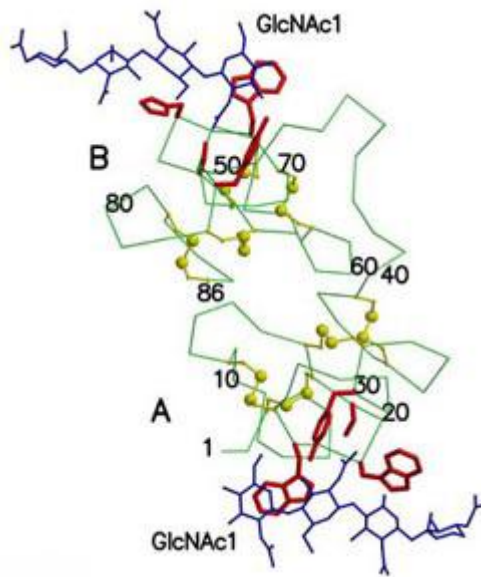


Figure 21: structure chimique de Urtica Dioica Agglutinin (UDA)

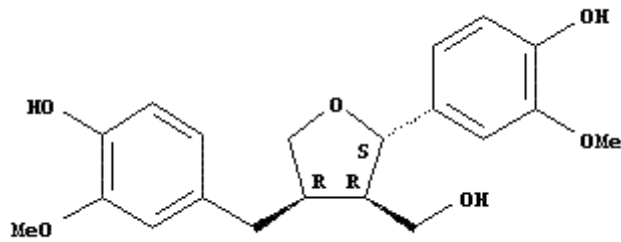


Figure 22: structure chimique d'Isolarciresinol

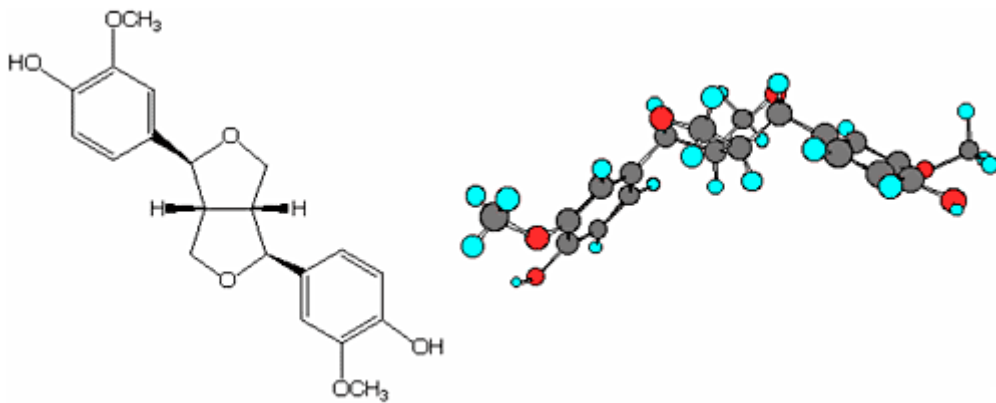


Figure23: structure chimique de Pinoresinol

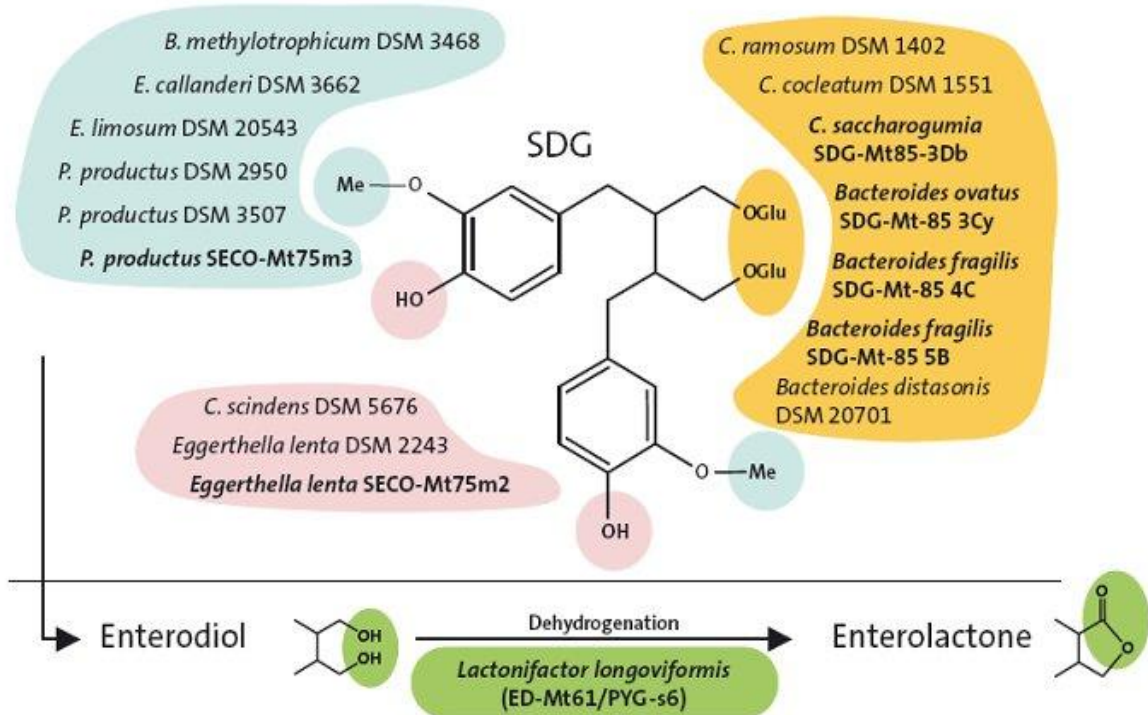


Figure 23: Réaction de transformation de seclarciresinol

## 5. Propriétés pharmacologiques, mécanisme d'action

### 5.1. Activité antiproliférative (52,58, 59, 91)

#### 5.1.1. Inhibition de la prolifération des cellules prostatiques in vitro (52)

Des travaux menés par Konard L et Coll (2000) sur des lignées des cellules prostatiques stromales (hPCPs) et épithéliales ( LNCap) ont évalué les effets d'un extrait metalonique de racine d'ortie sur leur croissance. L'extrait inhibe significativement la prolifération de LNCap, avec un maximum d'inhibition de 30% observé le 5<sup>ème</sup> jour et ceci pour une concentration en extrait de 1ng/ml. Par contre, aucun résultat significatif n'a pu être relevé concernant la lignée hPCPs. Des tests de cytotoxicité permettent en outre de certifier que les concentrations efficaces sont inférieures à celle entraînant une destruction cellulaire.

Dans cette même étude une fraction enrichie en composés polysaccharidiques s'est révélée encore plus efficace avec un maximum d'inhibition de 50% pour une concentration de 10 ng/ml. (52)

#### 5.1.2 Inhibition de la prolifération cellulaire in vivo(58, 59)

Parmi les nombreuses hypothèses formulées concernant la pathogénie de l'HBP, l'une d'elle proposent que cette pathologie pourrait trouver son origine dans la réactivation d'un potentiel de prolifération (identique aux cellules embryonnaires) des cellules prostatiques.

Pour étayer cette hypothèse l'équipe de Johannes (1996) a utilisé des souris sur les prostates desquelles a été greffés des tissus fœtaux de tractus urinaire.

Ces greffes entraînent effectivement un accroissement de la prolifération cellulaire et l'apparition de désordres histologiques caractéristiques de l'HBP.

5 extraits de racines d'ortie de polarité croissante (cyclohexane, acétate d'éthyle, butanol, méthanol à 20% et l'eau) ont été testés sur ces modèles animaux. Chaque extrait a été administré la dose de 200mg/kg. Seul l'extrait méthanolique a entraîné une diminution significative de la prolifération cellulaire de 51%. L'UDA ainsi que les autres constituants polaires ont été reconnus comme les constituants responsables de cette inhibition (59). D'autres travaux réalisés plus tard (1997) par la même équipe ont précisé ces données. Une fraction de l'extrait méthanolique enrichi en polysaccharide a entraîné une inhibition de la croissance cellulaire de 34% pour une dose administrée de 14,2 mg/kg. (58)

En conclusion, l'UDA et la fraction polysaccharidique des extraits méthanolique et hydro-alcoolique de racine d'ortie inhibent significativement la prolifération des cellules épithéliales prostatiques in vitro et vivo.

### 5.1.3 Inhibition des facteurs de croissance

Il est aujourd'hui indéniable que les facteurs de croissance et leurs récepteurs jouent un rôle majeur dans le développement de l'HBP.

Wagner H(1995) et son équipe ont pu montrer que l'UDA est capable d'inhiber la croissance des cellules Hela stimulée par les facteurs de croissance EGF et bFGF. Des études de liaison ont permis de montrer que l'UDA déplace l'EGF radioactif de son récepteur et qu'elle inhibe l'activité tyrosine kinase de ce dernier. (91)

5.1.4. Interaction avec les protéines de transport des hormones sexuelles (32, 45, 80)

Les protéines de transports (Sex Hormone Binding Globulin = SHBG) transportent les androgènes et les estrogènes au niveau plasmatique. La liaison qui permet ce transport présente une grande spécificité mais elle est réversible pour permettre un échange avec les tissus.

Dans le plasma, seul 2% de la testostérone circule sous forme libre, 44% est liée aux SHBG et les 54% restant sont transportés par d'autres protéines, mais de manière moins spécifique.

Avec l'âge la production de testostérone diminue et le rapport œstrogène/testostérone se trouve augmenté. Ce phénomène entraîne une synthèse accrue de protéine de transport SHBG. Or il a été démontré que ces protéines jouent un rôle certain dans le contrôle de la croissance des tissus prostatiques. En effet la SHBG possède deux sites de liaison, l'un permet la liaison des hormones stéroïdiennes et l'autre interagit avec des récepteurs membranaires des cellules des tissus cibles des hormones sexuelles telles que la prostate. Par ailleurs la SHBG une fois fixée à ce récepteur garde la capacité de lier les hormones sexuelles. La liaison d'estrogène par exemple entraîne la libération intracellulaire d'AMPC qui active les protéines kinases A et par ce biais stimule la prolifération cellulaire.(32)

En 1983, Schmidt K et ses collaborateurs ont montré que l'extrait éthanolique de racine d'ortie inhibe la liaison de la (H3) DHT au SHGB. Cette découverte a été confirmée plus tard par Schottner et coll (1997), qui ont analysé les constituants de l'extrait responsable de cet effet. Ils ont identifié plusieurs

molécules appartenant à la famille des lignanes dont le secoisolaricresinol, le neoolivil, le deshydrodiconiferylol, l'isolaricresinol et le pinorésinol. Les produits obtenus après transformation du secoisolaricresinol par la flore bactérienne intestinale, à savoir l'enterodiol et l'enterolactone ont été également intégrés à ces essais. Ces deux dernières molécules montrent d'ailleurs une efficacité plus importante que le constituant dont elles dérivent.(80)

Des travaux menés par Hryb J et coll (1995) ont par ailleurs montré que l'extrait aqueux de racine d'ortie inhibe la fixation de la SHBG à son récepteur à partir de 0,6 mg/ml et que l'inhibition est totale pour 10 mg/ml, on obtient une C150 d'environ 5mg/ml. Par contre ni l'extrait éthanolique ni l'UDA n'ont montré d'effet significatif. (45)

En résumé, les lignanes issus de l'extrait de racine d'ortie inhibent donc la fixation des androgènes à la SHBG mais inhibent également la fixation de cette protéine transporteuse aux récepteurs membranaires de la prostate, limitant ainsi son activité proliférative sur les tissus prostatiques.

#### 5.1.5 Inhibition de l'aromatase (33, 48, 51)

L'aromatase est une enzyme importante dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes. Elle catalyse la transformation des androgènes en œstrogènes. Ces derniers jouent un rôle déterminant dans la pathogénie de l'hypertrophie bénigne de la prostate notamment en augmentant la synthèse des récepteurs aux androgènes et en en modifiant la structure du tissu stromal.

C'est une étude clinique menée par Batter HV et coll en 1988 qui permet pour la première fois de mettre en évidence une activité de l'extrait hydro-alcoolique de la racine d'ortie sur le métabolisme des hormones stéroïdiennes.

Lors de cette étude, chaque sujet reçut un traitement de 60mg d'extrait de racine d'ortie deux fois par jour et ceci pendant 12 semaines. Les résultats des analyses montrèrent une diminution significative de la concentration sérique en œstradiol et en œstrone ce qui permet de suggérer que ceci résultait d'une inhibition de l'aromatase.(48)

Cette hypothèse fut confirmée in vitro par Gansser D (1991) et son équipe quelques années plus tard en grâce à l'utilisation de microsomes placentaires comme source d'enzyme.(33)

Une étude ultérieure menée par la même équipe permit d'isoler d'autres substances présentant une activité inhibitrice de l'aromatase parmi lesquelles lignane, ( le secoisolariciresinol ), deux triterpènes pentacyclique ( les acides olealonique et ursolique) un hydroxy-acide gras ( l'acide 13-hydroxy-9,11-octadecadienoic) et un alcool gras ( le 14-octacosanol). (33)

Le pourcentage d'inhibition reste faible en regard des concentrations utilisées. L'efficacité démontrée in vivo semble être la résultante d'une action synergique de l'ensemble de ces constituants et pourrait également trouver son origine dans la biodisponibilité de l'extrait dans l'hypothèse d'une accumulation des substances lipophiles inhibitrices au niveau des tissus graisseux de la prostate qui sont riches en aromatase.

## **5.2 Activité anti-inflammatoire : inhibition de l'élastase leucocytaire (27, 50, 95)**

L'HBP s'accompagne très souvent d'une inflammation au cours de laquelle on observe une infiltration leucocytaire des tissus prostatiques. Ces leucocytes

libèrent de nombreuses protéases parmi lesquelles l'élastase, la cathepsine G, la collagénase.

Le dosage de l'élastase dans le liquide séminal permet d'ailleurs de diagnostiquer une inflammation silencieuse du tractus urogénital et en particulier la prostate. En effet, l'élastase est une des enzymes les plus actives, elle catalyse la dégradation de nombreux constituants de la matrice extracellulaire comme l'élastine, le collagène et la fibronectine.

Des travaux de screening sur l'élastase menés par Koch E (1995) ont permis de découvrir l'activité inhibitrice de l'extrait hydro-alcoolique de racine d'ortie sur l'élastase avec une C150 de 3,6 µg/ml. Plusieurs tests sont alors effectués sur d'autres serine protéases telles que la plasmine, la thrombine, la trypsine, et l'élastase pancréatique mais l'activité inhibitrice et la sélectivité de l'extrait vis-à-vis de ces enzymes reste 10 à 30 fois inférieure à celle observée pour l'élastase leucocytaire. Cependant cette activité inhibitrice sur les serines protéase, interfère avec les mécanismes mis en jeu dans l'activation du complément qui nécessite en effet l'intervention de ces enzymes.

### **5.3 Activité immuno-modulatrice (2, 67, 78)**

Il existe encore de nombreuses pistes à explorer pour expliquer la pathogénie de l'HBP. L'incidence d'un désordre immunologique représente l'une d'entre elle, et cet aspect a été exploré à travers plusieurs études.

Ainsi Ablin R et coll (1983) ont montré qu'il existe une différence entre les antigènes de surface exprimés dans le tissu prostatique sain et ceux exprimés dans le tissu d'une prostate atteinte d'HBP. Par ailleurs on retrouve des anticorps dirigés contre ces antigènes dans 75% des cas de prostatites non

infectieuse associée à une à une HBP et une analyse immuno-histochimique des différentes populations de lymphocytes a permis de mettre en évidence des différences qualitatives et quantitatives entre tissus sains et pathologiques. (2) Les lectines isolées de l'extrait de racine d'ortie (dont l'*Urtica dioica* Agglutinine ou UDA) semblent présenter des propriétés intéressantes vis-à-vis de cet aspect de la pathogénie de l'HBP.

Les lectines sont des structures protéiques qui interagissent spécifiquement avec les résidus osidiques. Elles sont capables de précipiter les glucides, d'agglutiner les érythrocytes et d'activer certains récepteurs membranaires.

Il a été démontré que l'UDA se comporte comme de super-antigène en activant la sous famille de lymphocytes T murins portant le segment Vb-8.3 au niveau de leurs récepteurs antigéniques.(78)

Musette C et coll (1996) ont montré qu'une injection d'UDA à des souris Mrl Ipr/Ipr (modèle auto-immun) prévient l'évolution des désordres immunitaires normalement propre à ce modèle animal comme le lupus érythémateux ou la néphrite auto-immune. (67)

En conclusion, la racine d'ortie contient une lectine, l'UDA (*Urtica Dioica* Agglutinin) qui se comporte comme un super-antigène en se liant aux récepteurs membranaires d'une certaines populations de lymphocytes T. cette lectine, par son activité immuno-modulatrice, semble pouvoir limiter les manifestations auto-immunes dans des modèles animaux. Ceci semble intéressant dans la mesure où ce type de désordre pourrait intervenir dans la pathogénie de l'HBP.

D'autres études sont toutefois nécessaires pour préciser et confirmer ces hypothèses.

## **6. Efficacité thérapeutique, études clinique (51)**

On trouve dans la littérature de nombreuses études cliniques sur les effets de l'extrait de la racine d'ortie sur l'amélioration des symptômes de l'HBP. Presque toutes ces études montrent une amélioration des symptômes Cliniques, cependant la grande majorité de ces investigations sont faites sur de courtes durées et n'utilise pas de contrôle placebo. En regard de l'importance de l'effet placebo observé dans les études menées en double aveugle il convient d'interpréter ces résultats avec prudence.

Quelques études en double aveugle contre placebo ont été menées. :

Dans la première étude, menée par Vonrobel HP et coll en 1985, 25 patients présentant une HBP reçurent 300mg d'un extrait méthanolique de racine d'ortie deux fois par jour pendant 9 semaines. Les résultats obtenus furent comparés à ceux obtenus dans un groupe placebo. Une légère différence fut observée dans l'amélioration du débit urinaire. Par contre le volume des mictions fut plus significativement augmenté dans le groupe traité (+44%) et on observa une plus nette diminution de la concentration en SHBG sérique (51)

Une autre étude fut menée, par Engelmann v et coll en 1996, sur 41 patients recevant également 600mg d'extrait ou un placebo pendant 3 mois. Les résultats montrèrent une amélioration statistiquement significative du score IPSS mais la diminution du volume résiduel ne fut que modérée.

La dernière étude menée en 2004 par Schneider et coll a inclus au total 246 patients pour une durée d'un an. Cet essai permit de comparer la spécialité allemande Bazoton uno®(459 mg d'extrait hydro-alcoolique sec) à un placebo. Les résultats montrent une amélioration significative du score IPSS (5.7 points

3.5  $p < 0.233$ ), mais aucune amélioration significative du débit urinaire max et du volume résiduel post mictionnel n'a été trouvée. (79)

## 7. Conclusion

L'exploration des propriétés pharmacologiques des extraits de racine d'ortie a permis de mettre en évidence un mécanisme d'action complexe intervenant sur plusieurs aspects de la pathogénie de l'HBP.

La racine d'ortie sous forme d'extrait hydro-alcoolique ou méthanolique présente des propriétés antiprolifératives sur les cellules prostatiques en culture et *in vivo*. Cet effet s'exerce surtout vis-à-vis des cellules épithéliales et s'explique notamment par une inhibition des facteurs de croissance (dont l'EGF) par l'UDA.

De plus les lignanes isolées de l'extrait hydro-alcoolique inhibent la fixation des androgènes à leurs protéines transporteuses (SHBG) et empêchent également la fixation de ces protéines à leurs récepteurs membranaires, inhibant par cette voie l'activité proliférative de ces dernières.

L'extrait entraîne également une diminution de la synthèse des estrogènes par inhibition de l'aromatase ce qui a pour effet de freiner la prolifération cellulaires et de diminuer la synthèse des récepteurs aux androgènes. L'efficacité de l'extrait sur les symptômes irritatifs de l'HBP pourrait s'expliquer par ses propriétés anti-inflammatoires résultant d'une inhibition des sérines protéases et plus particulièrement de l'élastase leucocytaire à l'origine de dépolymérisation des proteoglycanes de la matrice extracellulaire. Finalement, l'activité immuno-modulatrice de l'UDA, qui agit comme un super antigène vis-à-vis des lymphocytes T semble limiter l'apparition de phénomènes auto-

immuns qui pourraient intervenir dans la pathogénie de l'HBP. La majorité des études cliniques réalisées a permis de montrer une efficacité de l'extrait hydro-alcoolique de racine d'ortie. Soulignons toutefois que très peu d'études présentent une qualité suffisante en terme de contrôle et d'étude statistique et qu'il est très difficile de les comparer car elles n'utilisent pas d'extrait standardisés. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer l'efficacité thérapeutique de la racine d'ortie et objectiver son utilisation traditionnelle.

#### **IV .EPILOBIUM SP, LES EPILOBES**

##### **1. Caractéristiques botanique et écologique (12, 30)**

Le genre *Epilobium* (famille des *Cenothéracées*, ordre des *Rosidae*. classe des *Dicotylédones*) comprend plus de 200 espèces réparties à travers le monde et notamment en Europe. De nombreuses espèces sont utilisées dans le traitement de l'HBP, les plus courantes sont : *E.parviflorum* *E.montanum* et *E.roseum*. On les regroupe également sous le terme d'épilobe à petites fleurs.

L'espèce la plus fréquente en Europe et en France est l'épilobe à feuilles étroite *E.angustifolium* mais cette dernière est plus rarement utilisée dans cette indication.

Les épilobes à petites fleurs sont des herbacées de 30 à 70 cm de hauteur à tiges dressées, Les feuilles sont opposées, lancéolées, le plus souvent sessiles et plus ou moins pubescentes. Les fleurs en longs épis terminaux ont une corolle comprenant 4 sépales. 4 pétales, 8 étamines libres, un style et un ovaire infère le plus souvent allongé. Le fruit est une silique qui renferme de nombreuses graines à aigrettes chevelues et soyeuses.

Ce genre est largement répandu dans les zones tempérées du globe en Europe en Amérique du Nord.

##### **2. Description de la drogue(12)**

La drogue est surtout constituée par les fragments provenant des tiges.de 1 à 3 mm d'épaisseur, des feuilles vert foncé, chiffonnées, et quelque fleur et fruits. Les tiges sont rainurées longitudinalement et recouvertes partiellement de



**Figure 24 : Epilobium sp**



**Figure 25 : Epilobium sp**

poils sécréteurs fins ; les feuilles peu ou distinctement pubescentes selon l'espèce, entière ou à bord finement dentelé, possèdent des nervures réticulées peu distinctes sur les quatre faces renfermant de nombreuses graines brunes à noire, de 0,5 à 2mm de long, portant souvent une touffe de poils. la saveur est astringente et légèrement amère.

### **3. Utilisation traditionnelle**

L'emploi des épilobes a été rendu populaire par l'herboriste autrichienne Maria Treben (1907-1991) qui relate dans son ouvrage « Santé à la pharmacie du bon Dieu » l'efficacité de l'infusion d'épilobe dans la prise en charge des symptômes urinaires associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La posologie qu'elle préconise est une infusion (2g de drogue pour une tasse d'eau bouillante) 2 fois par jour.

### **4. Composition chimique (30, 12)**

Bien que de nombreuses molécules soient communes au genre *Epilobium*, la composition varie d'une espèce à l'autre,

Trois grands groupes de molécules se distinguent :

- les dérivés polyphénoliques (ellagitannins macrocycliques)
- l'oenothéine A et B
- épilobamide
- les coumarines
- les dérivés de l'acide gallique comme le 2-O-galloyl-3-O-valoneyl-dilactone glucoside

- Les flavonoïdes
- La myricitrines et dérivés
- La quercitrine et ses dérivés
- L'isomyricitrine et ses dérivés
- Les dérivés du myricetol du quercétol et du kaempferol
- Des esteres steroliques comme le  $\beta$ -sitosterol

Dans une étude menée par Durcsey et coll en 1995, la composition qualitative et quantitative en flavonoïdes de treize espèces fut analysées dans le but de déterminer des chémotypes. Cette étude a permis de montrer que le profil d'*E. angustifolium* se démarque nettement par rapport aux espèces.

Cette même équipe entreprit également un an plus tard de déterminer la proportion en oenotheine B contenu dans l'extrait hydro-méthanolique de différentes espèces d'*Epilobium*

Les résultats montrent que toutes ces espèces contiennent cet ellagitannin mais les concentrations sont très variables allant jusqu'à 14% pour *E. dodanaei*, une espèce commune du relief suisse.

*E. parvifloru*, l'espèce la plus utilisée dans le traitement de l'HBP, présente une concentration de 5,1% et l'espèce la plus répandue. *E. angustifolium*, en contient 4.5%.

Il est intéressant de remarquer la grande différence de concentration entre les espèces *E. hirsutum* africaine et européennes.

## 5. Pharmacologie, mécanisme d'action

### 5.1 Activité anti-proliférative (21, 90)

#### 5.1.1 Inhibition de la prolifération cellulaire in vitro

L'activité antiproliférative de l'épilobe a été étudiée par Vitalone A et son équipe (2001) sur des cultures de cellules prostatiques (PZ-HPV-7). Un extrait éthanolique d'*E. angustifolium* fut employée mais diluée de façon à obtenir une concentration en éthanol n'interférant pas dans la prolifération cellulaire.

Après 72 h d'incubation dans un milieu contenant de l'EGF, les cellules furent remises en suspension en présence d'extrait d'épilobe puis incubées pendant trois jours. Trois concentrations furent testées: 1900, 190 et 19 µg/ml de milieu. Les cellules furent comptées au microscope et traitées au MIT (colorant qui ne se révèle pas que dans les cellules vivantes) pour évaluer la cytotoxicité. Le MTT permet également de suivre l'évolution de la densité cellulaire par l'étude de l'absorbance du milieu de culture.

Le groupe contrôle uniquement supplémenté en éthanol, à la même concentration que le groupe test, montra une inhibition de la croissance de 13,2% après 24h et 15,3% après 48h.

L'extrait d'épilobe entraîne une inhibition significative ( $p < 0,05$ ) pour une concentration de 1900 µg/ml. En comparant au contrôle éthanol cela correspond à une inhibition de 68% après 24h et de 67% après 48h.

Les tests utilisant des concentrations plus faibles ne montrèrent pas d'effets statistiquement significatifs.

<b>Espèces</b>	<b>Proportion en Oenothéine B</b>
E.dodanaei ViII	14%
E.hirsutum	12%
E.stereophyllum Fres.	10.3%
E.salignum Hausskn	7%
E.montanum L	5.2%
E. parviflorum Schreb	5.1%
E.angustifolium L	4.5%
E.roseum Schreb	4%
E.capanse Buch	3.2%
E.hirsutum	2.4%

**Figure 26 : différents proportions d'Oenothéine B selon les espèces(55)**

Après 72 h d'incubation dans un milieu contenant de l'EGF, les cellules furent remises en suspension en présence d'extrait d'épilobe puis incubées pendant trois jours. Trois concentrations furent testées: 1900,190 et 19 µg/ml de milieu. Les cellules furent comptées au microscope et traitées au MIT (colorant qui ne se révèle pas que dans les cellules vivantes) pour évaluer la cytotoxicité. Le MTT permet également de suivre l'évolution de la densité cellulaire par l'étude de l'absorbance du milieu de culture.

Le groupe contrôle uniquement supplémenté en éthanol, à la même concentration que le groupe test, montra une inhibition de la croissance de 13,2% après 24h et 15,3% après 48h.

L'extrait d'épilobe entraîne une inhibition significative ( $p < 0,05$ ) pour une Concentration de 1900ug/ml. En comparant au contrôle éthanol cela correspond à une inhibition de 68% après 24h et de 67% après 48h.

Les tests utilisant des concentrations plus faibles ne montrèrent pas d'effets statistiquement significatifs.

Aucune cytotoxicité n'a pu être détectée aux concentrations utilisées. Le mécanisme précis de cette propriété n'a pas encore été démontré mais Plusieurs hypothèses peuvent être proposées dont celle d'une inhibition des acteurs de croissance. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour préciser cette piste et pour déterminer les constituants responsables de cette activité antiproliférative.

#### 5.1.2 Activité anti-androgène (55, 29)

Des travaux de recherche menés par D.Lesuisse et son équipe en 1995 ont permis de mettre en évidence l'activité inhibitrice sur la  $5\alpha$ -réductase d'un extrait aqueux d'E.parflorum. Plusieurs extraits furent testés sur une préparation contenant de la  $5\alpha$ -réductase et de la testostérone. Le dosage de la DHT formée permis de déterminer l'activité inhibitrice de chaque extrait.

Les résultats de cette étude montrent que seuls les extraits aqueux inhibent efficacement l'enzyme (jusqu'à 56%),

Une technique de séparation par HPLC couplée à la spectrométrie de masse d'isoler la substance active, l'oenoteine B, un ellagitanin macrocyclique, l'isolement de cette molécule permet d'en évaluer une CI50 de 0.2 $\mu$ M contre 5Hm pour le finastéride. (55)

Une étude plus récente menée par B.Ducrey (1997) et son équipe élargi ce test aux différents constituants de ces extraits. Les résultats montrent que l'oenothéine A présente également une activité inhibitrice de la 5 $\alpha$ -réductase avec une CI50 de 1.24 $\mu$ M par contre la CI50 de l'oenothéine B se révéla un peu plus élevée que dans la première expérience (0,44 $\mu$ M). (29)

En résumé l'extrait aqueux d'E.parviflorum inhibe la synthèse de la DHT par la 5 $\alpha$ - reductase et présente donc par ce biais une activité antiproliférative sur les tissus prostatiques.

### 5.1. 3 Activité anti-œstrogène (55)

L'aromatase, enzyme qui transforme la testostérone en 17 $\beta$ -oestradiol représente également une cible pharmacologique intéressante que l'extrait d'epilobium semble pouvoir inhiber.

L'hypothèse fut confirmée par les travaux de Ducrey B et coll (1997). Les extraits méthanoliques et les différents constituants isolés d'E anguslifolium E.dadanaei, E.Eroseum. E. montanum, E.hirsutum, E.parviflorum et E. capense furent employés dans le test d'inhibition de l'aromatase qui utilise de la testostérone tritiée. La réaction enzymatique libère du 17 $\beta$ -oestradiol et du tritium ce qui permet de corréler le taux de radioactivité à l'efficacité de l'inhibiteur

En conclusion, les extraits méthanoliques et hydro-méthanoliques d'Epilobium, en inhibant l'aromatase, diminuent la synthèse des œstrogènes et limitent ainsi leur activité proliférative et métaplasique sur les tissus prostatiques,

plusieurs constituants ont montré une efficacité plus ou moins importante mais c'est l'Oenothéin A, qui provoque la plus forte inhibition. Ce composé semble donc être le constituant majoritairement responsable de l'activité anti-œstrogène de l'extrait d'épilobe.

<b>Extrait 200µg/ml</b>	<b>Pourcentage d'inhibition de l'aromatase</b>
Méthanol	54%
Méthanol/eau (1 :1)	60%
<b>Constituants 50 Mm</b>	
Oenothéin A	70%
Oenothéin B	33%
Kaempferol	32%
Quercétin	35%
Myricétin	41%

**Figure 27: Pourcentage d'inhibition de l'aromatase (55)**

## **5.2 Inhibition des metallopeptidases : Enzyme de conversion, aminopeptidase N et endopeptidase neutre (49, 53)**

Les metallopeptidases jouent un rôle important dans le métabolisme d'un grand nombre de peptides qui interviennent dans la régulation des systèmes nerveux, inflammatoire, cardiovasculaire et immunologique.

Labrini N et coll ont démontré en 1991 que l'expression de l'enzyme de conversion est significativement augmentée dans les prostates de sujet souffrant d'HBP par rapport aux prostates saines.

Ils ont également montré que l'angiotensine II favorise la transmission sympathique dans les tissus prostatiques de rat et qu'elle stimule la prolifération cellulaire et le tonus des muscles lisses. (53)

Une étude menée par Kiss A et coll (2004) a testé l'efficacité de plusieurs extraits d'*Epilobium angustifolium* sur l'activité de ces trois enzymes. Quatre solvants de polarité croissante furent utilisés pour préparer les extraits : le chloroforme, le butanol, l'acétate d'éthyle, et le méthanol à 70%. A l'exception de l'extrait chloroformique, tous les extraits montrèrent une activité inhibitrice statistiquement significative sur les trois systèmes enzymatiques pour une concentration de 200 µg/ml.

Pour l'endopeptidase neutre ce sont les extraits méthanolique et acétate d'éthyle qui engendrèrent la plus forte inhibition avec une  $IC_{50}$  atteignant 10 µg/ml. L'efficacité sur l'enzyme de conversion et l'aminopeptidase N se révéla environ dix à vingt fois plus faible quelque soit l'extrait.

Les mêmes essais ont été réalisés avec les flavonoïdes isolés des différents extraits comparés au lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, et au

phosphoramidon, un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. C'est le quercetin3-o-(galloyl)-gallactoside qui montre la plus forte activité inhibitrice sur l'enzyme conversion (CI50=160µM) et l'Oenothéine B pour l'endopeptidase neutre (CI50=20µM).

Tous les composants testés inhibent l'enzyme de conversion et l'endopeptidase de manière plus ou moins efficace, mais aucun effet n'a été montré sur l'aminopeptidase N.

Ces auteurs suggèrent que l'activité de ces flavonoïdes serait due à une chélation de l'atome de zinc contenu dans ces enzymes. Il est possible que cela résulte également de la formation de liaisons hydrogènes entre les inhibiteurs et les acides-aminés proches du site d'action des enzymes.

En résumé, les extraits d'*E. angustifolium* inhibent significativement l'activité des métallopeptidases : enzyme de conversion, endopeptidase neutre et aminopeptidase N. Cet effet semble être la résultante d'une action synergique des différents flavonoïdes contenus dans la plante. L'oenothéine B est toutefois en grande partie responsable de l'inhibition de l'endopeptidase.

### **5.3 Activité anti-inflammatoire (41, 42)**

L'HBP comporte des manifestations pathologiques caractérisées par une inflammation chronique des tissus prostatiques avec une infiltration leucocytaire et une activité anormale de la cascade arachidonique induisant une sécrétion exagérée de Prostaglandines (PGs) pro-inflammatoires.

Les travaux de Hiermann et coll (1986) ont évalués l'influence d'extraits d'épilobes sur la biosynthèse des Prostaglandines ainsi que son effet sur l'œdème de la patte de rat induit par l'injection de carragénine. Des extraits

aqueux et méthanoliques furent préparés à partir d'*E.angustifolium* et *E.paviflorum*

Le premier test utilise le lapin dans les oreilles duquel est perfusé de l'acide arachidonique (AA) radio-marqué (précurseur des Prostaglandines) et de l'extrait d'épilobe à raison de 1,25. 2.5 et 5mg/ml (équivalent plante sèche), l'autre oreille qui sert de contrôle, est perfusé avec l'AA et une solution saline. Une solution contenant l'ionophore calcique A23187 (10 µG) est injecté en bolus intra artériel 4 heures plus tard pour stimuler la biosynthèse des PGs. L'effluent est recueilli 20 min (sécrétion basale) avant et 20 min après l'injection.

L'extrait aqueux des deux espèces d'épilobe réduit significativement la synthèse des Prostaglandines radio-marquées PG1, PGE2, et PGD2 induite par inophore A23187 pour la plus forte concentration (5mg/ml), L'extrait d'*Epilobhtm angustifolium* montre toutefois une plus grande efficacité que celui d'*E.parviflorum*.

Les extraits méthanoliques n'entraînent pas de diminution significative de la synthèse des PGs.

Dans le deuxième test, les extraits aqueux d'épilobe sont administrés oralement a des rats (33mg/ml équivalent plante sèche par 100g de poids vivant) deux heures avant une injection de carragénine (0,1 ml, 2%) dans la patte droite (la patte gauche servant de contrôle), Un deuxième groupe sert de contrôle et un troisième se voit administrer 2mg/kg d'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le volume des pattes est mesuré 20 min avant et après l'injection.

<b>Extrait 200 µg/ml</b>	<b>Pourcentage d'inhibition</b>	<b>CI50 µg/ml</b>
<b>Enzyme de conversion</b>		
Méthanol 70%	30	350
Acétate d'éthyl	57	150
butanol	43	220
chloroform	-	-
<b>Endopeptidase neutre</b>		
Méthanol 70%	85	10
Acétate d'éthyl	91	10
butanol	76	18
chloroform	-	-
<b>Amino-peptidase N</b>		
Méthanol 70%	45	280
Acétate d'éthyl	58	150
butanol	75	80
chloroform	-	-

**Figure 25: effets des extraits Méthanol 70%, Acétate d'éthyl, butanol d'Epilobium angustifolium sur l'activité des metallopeptidases(49)**

<b>Molécules</b>	<b>Inhibition de l'enzyme de conversion : CI50 en µM</b>	<b>Inhibition de l'endopeptidase neutre : CI50 en µM</b>
Hyperosid	200	500
Isoquercitrine	300	480
Quercitrine	250	500
Quercitrine gluqcuronid	200	250
Quercitrine 3-o-(6- galloyl)-galactoside	160	120
Kaempferol-3-o-(6-p- coumaroyl)- glucoside	360	250
Acide gallique	500	480
Acide ellgique	400	500
Oenothéine B	250	20
Lisinopril	1	-
Phosphoramidon	-	9

**Figure28: inhibition de l'endopeptidase et de l'enzyme de conversion par les différents composants d'Epilobium sp (53)**

L'extrait aqueux d'*E. angustifolium* réduit notablement et significativement le développement de l'œdème de la patte induit par l'injection de carragénine sans différence significative avec l'efficacité de l'indométacine.

L'extrait méthanolique montre également un effet mais beaucoup moins important alors que les extraits d'*E. parviflorum* se montrent totalement inefficace.

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*E. angustifolium* semble donc faire intervenir une inhibition de la synthèse des PGs mais un autre mécanisme entre très probablement en jeu au vu des faibles résultats de l'extrait d'*E. parviflorum* sur la réduction de l'œdème de la patte alors que son efficacité est établie dans l'inhibition de la synthèse des PGs. D'autres investigations restent à mener pour élucider ce mécanisme.

Une autre étude menée plus tard (1990) par la même équipe a permis d'identifier la Myricetin-3-O-β-D-glucuronide comme la substance responsable de cette activité.

Les mêmes tests menés avec cette molécule montrent des résultats encore plus importants. Ainsi la Myricetin-3-O-β-D-glucuronide réduit l'œdème de la patte de rat avec une efficacité 500 fois plus importante que l'indométacine :

$$CI_{50}(\text{indométacine})=0,63\text{mg/kg}$$

$$CI_{50}(\text{Myricetin-3-O-}\beta\text{-D-glucuronide})=1,5\mu\text{g/kg. (42)}$$

En résumé, l'extrait aqueux d'épilobe et en particulier un des flavonoïdes qu'il contient a démontré son efficacité in vitro et in vivo sur l'atténuation des

phénomènes inflammatoires et notamment sur la synthèse des prostaglandines PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> et PGD<sub>2</sub>.

## **6. Efficacité thérapeutique**

Aucune étude clinique n'a encore été publiée à ce jour, et seules quelques données non contrôlées, fruit de l'observation des praticiens prescrivant cette plante sont disponibles pour évaluer l'efficacité de l'épilobe dans le traitement symptômes liés à l'HBP.

Ainsi dans, son livre. Maria Treben indique que depuis trente ans elle conseille avec succès l'utilisation d'infusion d'épilobe en cas de trouble de la miction chez l'homme âgé,

Toutefois au vu des résultats obtenus lors d'expérimentation in vitro et in vivo, toutes les conditions semblent réunies pour faire prochainement de l'épilobe une plante importante dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

## **7. Conclusion**

Les extraits éthanoliques méthanoliques et aqueux d'épilobe ont fait l'objet de nombreuses études afin d'expliquer leur mécanisme d'action. Ces plantes agissent sur plusieurs aspects de la pathogénie de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

L'extrait éthanolique d'épilobe inhibe la prolifération des cellules prostatiques in vitro en dehors de tout effet cytotoxique. Cet effet pourrait être dû à une inhibition des facteurs de croissance. Cette hypothèse reste toutefois à explorer. Par ailleurs les extraits aqueux et méthanolique d'épilobe interviennent

dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes impliquées dans la prolifération

Cellulaire en inhibant la 5 $\alpha$ -réductase et l'aromatase qui permettent la formation de DHT et d'œstrogènes respectivement. Parmi les constituants isolés, deux ellagitanin macrocycliques, l'Oenothéine A et B, se sont révélés particulièrement efficace.

L'épilobe pourrait par ailleurs intervenir sur la composante inflammatoire de l'HBP. En effet l'extrait aqueux d'épilobe présente un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux en inhibant la synthèse des prostaglandines in vitro et in vivo.

Les metallopeptidases et notamment l'enzyme de conversion, représentent également une cible pour les extraits d'épilobe. Ces enzymes qui seraient impliquées dans la pathogénie de l'HBP sont inhibées par plusieurs constituants qui agissent en synergie dans ces extraits.

La pluparts des travaux ont utilisé deux espèces d'*Epilobium*: *E. parviflorum* et *E. angustifolium*, qui sont respectivement l'espèce la plus utilisée dans l'HBP et l'espèce la plus courante sous nos latitudes.

L'usage thérapeutique de l'épilobe dans la prise en charge de l'HBP semble pouvoir trouver une justification au travers des nombreuses propriétés démontrées aux cours de travaux sur des modèles animaux ou in vitro. Cependant il est difficile d'évaluer objectivement l'efficacité thérapeutique de cette plante car aucune étude clinique n'a été publiée à ce jour.



# CONCLUSION GENERALE



Bien que l'étiologie et la pathogénie de l'hypertrophie bénigne de la prostate ne soient pas encore totalement élucidées, on sait qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle mettant en jeu le système hormonal mais également des processus immunitaires et inflammatoires.

Parce qu'elles agissent sur plusieurs facteurs, les quatre plantes étudiées dans ce document, présentent un réel intérêt dans le traitement de cette affection.

Toutes ces plantes présentent une activité antiproliférative sur les cellules du tissu prostatique. Différents mécanismes sont en cause:

- Pour le palmier nain est dans une moindre mesure les épilobes, elle est la conséquence d'une inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase, enzyme responsable de la synthèse de la dihydrotestostérone qui intervient dans la prolifération des cellules prostatiques.
- Pour la grande ortie et pour les épilobes. Elle résulte d'une inhibition de l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes, ce qui permet de limiter l'activité proliférative et métaplasique de ces derniers sur les tissus prostatiques.
- l'inhibition des facteurs de croissance concerne les quatre plantes à des degrés différents. Cette activité antiprolifératives permet d'expliquer l'efficacité de ces extraits dans l'HBP dont les symptômes ont pour origine une augmentation du volume prostatique.
- Une activité anti-inflammatoire a également pu être mise en évidence mais elle s'exerce différemment pour chaque plante.

- Pour le palmier nain et le prunier d'Afrique, elle résulte d'une inhibition de la synthèse des leucotriènes.
- Pour la grande ortie elle résulte de l'inhibition des serines protéases et plus particulièrement de l'élastase leucocytaire.
- Pour les épilobes elle résulte d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Cette activité anti-inflammatoire permet d'expliquer l'efficacité de ces extraits dans l'amélioration des symptômes de type irritatif tel que la pollakiurie.

D'autres propriétés intéressantes ont été mises en évidence comme l'inhibition, par l'extrait de racine d'ortie de la liaison des androgènes aux SHBGs, l'inhibition, par l'extrait d'Epilobium, des métallopeptidases, ou encore l'activité immunomodulatrice de l'UDA isolés de la racine d'ortie.

Ces propriétés interviennent sur des systèmes encore peu étudiés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et qui nécessitent d'être approfondi.

Au vu de ces résultats, il semble intéressant d'envisager des associations de plante dont les mécanismes d'action sont complémentaires. L'association ortie/palmier nain a d'ailleurs déjà fait l'objet de plusieurs études qui ont montré de bons résultats en terme d'efficacité.

Les études cliniques ont permis de confirmer l'usage traditionnel du Palmier nain, du Prunier d'Afrique et de la grande ortie. En effet ces trois plantes ont montré une efficacité dans l'amélioration des symptômes subjectifs (score IPSS) et des paramètres urodynamiques.

Quand à l'épilobe aucune donnée n'est à ce jour disponible mais des études sont en cours.

Même si leur efficacité n'égale pas celle des molécules de synthèse, ces plantes permettent de soulager les symptômes les plus gênants tout en présentant l'avantage de n'entraîner que très peu d'effets indésirables.

Elles constituent une alternative intéressante lorsque les symptômes sont légers et pour prévenir ou retarder leur aggravation.

Les études complémentaires restent nécessaires afin d'affiner la compréhension du mécanisme d'action de ces plantes ainsi que pour confirmer leur efficacité notamment pour les épilobes et la grande ortie qui sont des plantes d'utilisation plus récente dans cette pathologie.



## RESUMES



## RESUME

**Titre de la thèse : La phytothérapie dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.**

**Auteur : Kaoutar ABAD**

**Mots clés : Hypertrophie bénigne de la prostate, Serenoa Repens, Pygeum africanum, Urtica dioica, Epilobium sp**

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une pathologie très fréquente chez l'homme âgé. On estime que plus de 40% des hommes âgés de 70 ans et plus présentent des troubles urinaires liés à cette hypertrophie.

Malgré son importance clinique, les causes de cette pathologie ne sont pas encore entièrement élucidées. Plusieurs facteurs sont déjà mis en cause : les hormones androgènes et œstrogènes, les facteurs de croissances, les processus immunitaires et inflammatoires.

Il existe plusieurs voies de prise en charge de cette pathologie : la chirurgie ou le traitement médicamenteux. Parmi ces derniers, la phytothérapie occupe une place majeure, elle représente en Europe jusqu'à 80% des médicaments prescrits pour cette affection.

Plusieurs plantes sont utilisées, certaines bénéficient d'une longue expérience dans la prise en charge des symptômes urinaires liés à l'HBP, c'est le cas du palmier nain *Serenoa repens* B et le prunier d'Afrique qui sont commercialisés au Maroc sous les noms de spécialité Permixon® et Tadenan® respectivement.

La racine d'ortie (*Urtica dioica*) et l'Epilobe (*Epilobium sp*) en utilisation plus récente, mais elles sont déjà très populaires en Allemagne et l'Autriche.

Cette approche thérapeutique issue d'un savoir empirique, fait depuis quelques années, l'objet de nombreuses études qui ont permis d'expliquer en partie le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques des drogues issues de ces plantes ainsi que d'évaluer l'efficacité à travers des études cliniques contrôlées. Ces quatre plantes améliorent modérément mais significativement des symptômes urinaires liés à l'HBP sans toutefois diminuer le volume prostatique. Toutes ces données permettent de justifier l'usage de ces plantes en première intention dans la prise en charge de cette pathologie lorsque les symptômes sont légers à modérés

## SUMMARY

**Title: Phytotherapy in treatment of benign hypertrophy of prostate**

**Author: Kouatar ABAD**

**Keywords: The benign hypertrophy of prostate, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Epilobium sp.***

The benign hypertrophy of prostate (HBP) is a very frequent pathology at the old man. In spite of its clinical importance, the causes of this pathology are not yet entirely elucidated. Several factors are already implicated: androgens and estrogens, growth factors, processes immunizing and inflammatory. There are several ways of management of this disease: surgery or medication. There are several ways of management of this disease: surgery or medication. Among these last, phytotherapy occupies a major place, it represents in Europe up to 80% of the drugs prescribed for this affection. Some profit from a long experiment in the assumption of responsibility of the urinary symptoms related to the HBP, it is the case of *Serenoa repens* and *Pygeum africanum* which are commercialised in Morocco under the names of speciality Permixon ® and Tadenan ® respectively. *Urtica dioica* and *Epilobium sp* are recently used, but they are already very popular in Germany and Austria.

This therapeutic approach was the subject of numerous studies which have partly explain the mechanism of action and pharmacological properties of drugs from these plants and to assess the effectiveness through controlled studies. These four plants improve moderately but significantly the urinary symptoms of BPH without reducing the prostate volume. All these data can justify the use of these plants in first line management of the disease when symptoms are mild to moderate.

## ملخص

العنوان: التداوي بالأعشاب في مرض تضخم البروستاتة الحميد.

من طرف: عباد كوثر

الكلمات الأساسية: تضخم البروستاتة الحميد، شجرة النخيل القصير، شجرة برقوق إفريقيا، نبات القراص و ايبيلوبيين

أن تضخم البروستاتة الحميد مرض شائع جدا عند الرجال الأكبر سنا إذ يقدر بأكثر من 40% من الرجال الذين تفوق أعمارهم 70 سنة يعانون من اضطرابات بولية مرتبطة بتضخم البروستاتة.

رغم أهميتها السريرية، فإن أسباب هذا المرض لم تتضح بعد. هناك عدة عوامل يمكنها تفسير حدوث هذا المرض: هرمونات الأندروجين والأستروجين، عوامل النمو، الالتهابات وعوامل المناعة.

هناك مجموعة من الوسائل لمعالجة هذا المرض. الجراحة والأدوية بالأعشاب الطبية تمثل 80% من الأدوية التي توصف لهذا المرض.

مجموعة من الأعشاب الطبية يتم استعمالها بعضها اثبتت التجربة نجاعتها في علاج الأعراض البولية المرتبطة بتضخم البروستاتة ويتعلق الأمر بشجرة النخيل القصير (*serenoa repens*) وشجرة برقوق إفريقيا الذين يتم تسويقهما في المغرب تحت اسم *permixon®* و *Tadenan®* على التوالي.

جدر نبات القراص و ايبيلوبيون تم استخدامها حديثا في علاج هذا المرض لكن استعمالها لهذا الغرض يعرف شعبية كبيرة في ألمانيا والنامسا.

كان علاج تضخم البروستاتة الحميد بالأعشاب الطبية موضوع عدة أبحاث ودراسات التي كانت تهدف إلى تفسير آلية عملها والخصائص الدوائية لهذه العقاقير وتقييم فعاليتها الطبية عن طريق عدة أبحاث تقارنها بالأدوية الأخرى.

هذه النباتات الأربع تحسن نسبيا الأعراض البولية المرتبطة بتضخم البروستاتة دون التقليل من حجم البروستاتة. كل هذه الدلالة تفسر استخدام هذه النباتات الطبية في معالجة الأعراض البولية المرتبطة بهذا التضخم عندما تكون هذه الأعراض خفيفة إلى معتدلة.

## Annexe 1 : I.P.S.S. International Prostate Score Symptom

Sept questions dont les réponses sont cotées de 0 à 5 :

- 0..... Jamais
- 1..... Environ 1 fois sur 5
- 2..... Environ 1 fois sur 3
- 3..... 1 fois sur 2
- 4..... 2 fois sur 3
- 5..... Presque toujours

### QUESTIONNAIRE

Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après une miction ?	<input type="text"/>
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 ?!	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à retenir votre miction ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille et de la force du jet ?	<input type="text"/>
Au cours du dernier mois avec quelle fréquence avez vous du forcer ou pousser pour commencer à uriner ?!	<input type="text"/>
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 ?	<input type="text"/>
Votre total : score IPSS	0 à 35 <input type="text"/>

### RESULTATS IPSS

- Score IPSS :**
- 0 - 7: ..... Peu symptomatique
  - 7 - 19 : ..... Modérément symptomatique
  - 20 - 35 :..... Symptômes sévères



# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] **Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E.**  
Serenoa repens (saw palmetto): a systematic review of adverse events.  
Drug Saf. 2009;32(8):637-47.
- [2] **Albin RJ.**  
Benign prostatic hypertrophy . Hinman F. Editor. 1983:73-98.
- [3] **Authié D, Cauquil J.**  
A multicenter study of the efficacy of Permixon® in daily practice  
Pharmacol clinic 1987;5 (56):3-13.
- [4] **Barry M, O’Leary M.**  
The development and clinical utility of symptom scores. Urologic clinics  
of north America (1995), 22, 2, 299- 307.
- [5] **Bayne C, Donnelly F, Habib F.**  
Serenoa repens (Permixon®): a 5 $\alpha$ -réductase type I and type II inhibitor-  
new evidence in a coculture model of BPH. Prostate (1999),40,4,232-241
- [6] **Bayne C, Ross M, Donnelly F, Habib F.**  
The selectivity and specificity of the lipido-sterolic extract of Serenoa  
repens (Permixon®) on the prostate. American urological association  
(2000),164,876-881.

- [7] **Bennett B, Hicklin J.**  
Uses of saw Palmetto in florida. Economic botny(1998),52,4,381-393
- [8] **Bombardelli E, Morazzoni P.**  
Prunus Africana (Hook) fitoterapia (1997),68(3)205-218.
- [9] **Bondareko B, Sivkov A, Walther C.**  
Long –term efficacy of a combinaison of sabal and Urtica extract in patients with lower urinarytract symptoms Phytomedicine. 2005Jun, 23(2):139-146
- [10] **Boulbès D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F,**  
Pygeum africanum extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. BJU Int. 2006 Nov;98(5):1106-13.
- [11] **Breu W, Hagenlocher M, Redl K**  
Atiphlogistische wirkung eines mit hyperkritischem dioxide gewonnenen sabblafrucht extract Drug research 1992 42(4) 547-551.
- [12] **Bruneton J.**  
Pharmacognosie phytochimie plantes medicinales 3<sup>ème</sup> edition(1999).

- [13] **Carilla E, Briley M, Fauran F, Sultan c , Duvilliers C .**  
Binding of Permixon®, a new treatment for prostatic benign hyperplasia ,  
to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate . J. Steroid biochem.  
(1984),20,1,521-523.
- [14] **Carraco JC, Raynaud JP, Koch G, et al.**  
Comparison of phototherapy (Permixon®) with finastéride in the  
treatment of BPH: a randomized international study of 1098 patients  
prostate 1996;29(4) 231-240.
- [15] **Champault G, Patel JC, Bonnard A.**  
A double blind trial of an extract of *Serenoa repens* in benign prostatic  
hyperplasia Br j clin Pharmacol 1984;18:431-462.
- [16] **Chen MW, Levin RM, Horan P, Buttyan RB.**  
Effect of unilateral ischemia on the contractile response of the bladder:  
protective effect of Tadenan® (*Pygeum africanum* extract). Mol. Urol.  
(1999), 3, 1, 5-10.
- [17] **Choo M, Bellamy F, Constantinou C.**  
Functional evaluation of Tadenan® micturition and experimental prostate  
growth induced with exogenous dihydrotestostérone. Urology (2000), 55,  
2, 292-298.

- [18] **Cuellar D, Kyprianou N.**  
Future concept in the medical therapy of benign prostatic hyperplasia.  
Urology (2001), 28, 201-209.
- [19] **Curtis Nickel J.**  
Textbook of prostatitis (1999), 33-56, Isis Medical Media Ltd. Oxford.
- [20] **Dedhia RC, McVary KT.**  
Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign  
prostatic hyperplasia. J Urol. 2008 Jun; 179(6):2119-25.
- [21] **Delos S, Carsol JI, Ghazarossian E, Raynaud JP, Martin PM.**  
Testosterone metabolism in primary cultures of human prostate cells  
fibroblast J steroid Biochem Molec (1995),55,375-383.
- [22] **Delos S, Ihele C Martin PM , Raynaud JP.**  
Inhibition of the activity of basic 5 $\alpha$ -reductase (type 1) detected in DU  
145 cells and expressed insect cells. J. steroid. biochem .Molec.  
(1994),48,4,347-352.
- [23] **Descotes JL, Rambeaud JJ, Descasseaux P.**  
Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of  
Permixon® in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo  
responders. Clinic drug invest 1995;9(5):291-297.

- [24] **Di selverio F, D'Eramo G, Lubrano C, Flammia GP, Sciarra F**  
Evidence that *Serenoa repens* extract displays an anti-oestrogenic activity  
in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. Eur.  
Urol(1992),21,4,309-314.
- [25] **Di Silverio F ,Monti S ,Sciarra A , Varasano PA, Martini C, lanzara  
S, D'Eramo G, Di Nicola S, Toscamp V .**  
Effect of long treatment with *Serenoa repens*(Permixon®) on the  
concentration and regional distribution of androgens and epidermal  
growth factor in benign prostatic hyperplasia . Prostate (1998), 37, 77-83.
- [26] **Dimitrakov JD.**  
Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2006 May  
4; 354(18):1950-1.
- [27] **Djavan B, Seitz C, Kramer G.**  
Elastin gene expression in benign prostatic hyperplasia Prostate 1999;  
40:242-247
- [28] **Dreikorn k, Schonhofer P.S.**  
The place of phytotherapy in the treatment of benign prostatic  
hyperplasia. Urologe-AusgabeA (1995),34,2,119-129.

- [29] **Ducrey B, Marston A, Gohring S, Hartmann W.**  
Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase and aromatase by the ellagitannins oenothein A and B from *Epilobium* sp *Planta med* 1997;63:111-114.
- [30] **Ducrey B, Wolfender A, Hostettmann**  
Analysis of flavonol Glycosides of thirteen *Epilobium* species by LC-UV and thermospray LC-MS *Photochemistry*, 1995,vol 38 No 1,129-137.
- [31] **Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L.** A  
critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):458-63.
- [32] **Farnsworth W,**  
Roles of estrogen and SHBG in prostate physiology *Prostate* 1996; 28: 17-23.
- [33] **Gansser D, Spiteller G , Bartsch W**  
Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots *Planta med* 1995; 61:138-140.
- [34] **Ganzera M ,CroomE.M,Khan I.**  
Determination of the fatty acid content of pumpkin seed , pygeum , and saw palmetto. *Journal of medicinal food*(1999),2,1,21-27.

- [35] **Ganzera M, Pieredre D, Stums S, Erdelmeier C**  
Urtica dioica agglutinin separation, identification, and quantification of individual isolectins by capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-mass spectrometry *Electrophoresis* 2005May, 26 (9) :1724-31.
- [36] **Gerber S, Zagaya G, Bales G.**  
Saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic, parameters and voiding symptoms. *Urology* (1998), 51, 6, 1003-1007.
- [37] **Gomes M, Distano M, Horan P, Levin R, Wein A, Chacko S.**  
Improved contractility of obstructed bladders after Tadenan® treatment is associated with reversal of altered myosin expression. *Journal of Urology*(2000),163,2008-2013.
- [38] **Guenard H.**  
*physiologie humaine* (1996), 413- 458, Pradel Ed; Paris.
- [39] **Hatinguais P , Belle R , Basso Y.**  
Composition de l'extrait hexanique de fruits de *Serenoa repens* Batram. *Trav .Soc.Pharm.Montp.* (1981),41,253-262.

**[40] Hiermann A, Bucar F.**

Studies of *Epilobium angustifolium* extracts on growth of accessory sexual organs in rats *Journ of Ethnopharmacology* 55(1997)179-183.

**[41] Hiermann A, Juan H, Sametz W.**

Influence of *Epilobium* extracts on prostaglandin biosynthesis and carrageenin induced oedeme of the rat paw *Journal of Ethnopharmacology* 17(1986)161-169.

**[42] Hiermann A, Reidlinger M**

Isolation of the antiphlogistic principle *Epilobium angustifolium* *Planta Med* 57,1991: 357-359.

**[43] Hiermann A.**

Concentration of Myricetin 3-O- $\beta$ -glucuronid in *Epilobium angustifolium* during different vegetation stage and evaluation of antiphlogistic activity *Planta Med* 1993(59) supl 1.

**[44] Hostettmann K**

l'epilobe, une plante pour la prostate *Phytothérapie européenne* janv/fev 2002 p30-32.

**[45] Hryb J, Khan N, Rosner W.**

The effect of extract of roots of stinging (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membrane *Planta med* 1995; 61:31-32.

**[46] HTTP: [www.usp.org-sawpalmetto](http://www.usp.org-sawpalmetto).**

**[47] Ischani A, MacDonal R, Nelson D Rutks I, Wilt T.**

*Pygeum africanum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *American journal of medicine* (2000), 109, 657-664.

**[48] Ito. K , Fukabori.Y, shibat. Y, Suziki. K.**

A new steroidal aromatase inhibitor, TZA-2237, on hormone-induced and spontaneous canine benign prostatic hyperplasia *Eur J Endocrinol*, 2000Oct, 143 (4): 543-554.

**[49] Kiss a, Kowalski J, Melzig M.**

Compounds from *Epilobium angustifolium* inhibit the specific metallopeptidases ACE, NEP, and APN *Planta med* 2004; 70: 919-923.

**[50] Koch E, Jaggy H, Chatterjee SS.**

Inhibition of human leucocyte élastase by an éthanolic extract from roots of *Urtica dioica* *Archiv of Pharmacology* 1995; 351:57.

**[51] Koch E.**

Extracts from fruits of Saw palmetto 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* 2001;67:489-500.

**[52] Konrad L, Muller N, lenz C, Laubinger H.**

Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle roots extract. *Planta med* 2000;66:44-47.

**[53] Labrini N, Albert G, fraumann, Mtsuru O.**

Localization of angiotensin-converting enzyme in the human prostate: pathological expressing in benign prostatic hyperplasia *Journal of pathology* 2001(195):571-579.

**[54] Lehle C ,Delos,Guirou**

Human prostatic steroid  $5\alpha$ -reductase isoforms- a comparative study of selective inhibitors. *Journal of steroid biochem* 1995 54 (5-6) 273-279.

**[55] Lessuisse D, Berjonneau J, Ciot C, Deveaux P**

Determination of oenothien B as the active  $5\alpha$ -reductase inhibiting principle of *Epilobium parviflorum* *J natral product* 1996 59(5):490:2.

- [56] **Levin R, Riffaud JP, Bellamy F, Rohrmann D, Habib M, Krasnopolsky L, Wein A.**  
Protective effect of Tadenan® on bladder function secondary to partial obstruction in the rabbit. *Neurourol. Urodyn.* (1997), 16, 6,583-599.
- [57] **Levin RM, Das AK,**  
A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol.Res* (2001), 28, 201-209.
- [58] **Lichius J, Muth C.**  
The inhibiting effect of *Urtica dioica* roots extract on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse *Planta med*1997; 63:307-310.
- [59] **Lichius J, Renneberg H, Blaschek W, Aumuller G.**  
The Inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mince *Planta med* 19996; 65:666-668.
- [60] **Log T.**  
*Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *Nor Laegeforen.* 2008 May 29;128(11):1293-4.
- [61] **Longo R, Tira S.**  
Steroidal and other components of *Pygeum africanum* bark. *Farmaco* (1983),38,7,287.

**[62] Madeson F, Reginald C.**

Clinical manifestation of benign prostatic hyper0plasia. 22 Urologic clinics of north Amirica (1995) (2) 291-291.

**[63] Marks L, Hess D, Dorey F, Macarian M.**

Tissue effect of Saw palmetto and finastéride: use biopsy cores for insitu quantification of prostatic androgen. Urology (2001), 57, 5, 999-1005.

**[64] Marks LS, Tyler E.**

Saw palmetto extract newest (and oldest) treatment alternative for men with symptomatic benign prostatic hyperplasia.(1999),53,3,457-461.

**[65] Marthe G, Hallard M, Bournt CH, Chenu E.**

A Pygeum africanum extract with a so-called phyto-oestrogenic action markedly reduces the volume of true and large prostatic hypertrophy. Biomed. Pharmacother. (1995), 49, (7-8), 341-343.

**[66] Marthe G, Orbach-Arbouys S, Bizi E, Court B.**

The so-called phyto-oestrogenic action of Pygeum africanum extract. Biomed. Pharmacother. (1995), 49, (7-8), 339-340.

**[67] Musette P, Galelli A, Chabre H, Callard P.**

Urtica dioica, a VB 8-3-specific superantigen, prevents the development of the systemic lupus erythematosus-like pathology of MRL Ipr/Ipr mice. European Journal of immunology 1996; 26:1707-1711.

**[68] Oujana R.**

Antigène spécifique de la prostate et pathologie prostatique bénigne.  
Thèse médecine Casablanca n ° 77/2008.

**[69] Paubert – braquet M, Monboisse Je, servent-Saez N, Serikoff A, Cave A, Hocquemiller R, Dupond C, foumeau C, Borel JP.**

Inhibition of b-FGF and EGF-induced proliferation of 3T3 fibroblasts by extract of *Pygeum africanum* (Tadenan®). *Biomed . Ans. Phannacother.* (1994), 48, suppl, 43s-47s.

**[70] Paubert –Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM.**

Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) and its major components on basic fibroblasts growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur. Urol.*(1998),33,3,340-347.

**[71] Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, Delacroix D, Dupond c, Hedef N, Borgeat P.**

Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolites fro, human polymorphonuclear cells. *Lipid. Mediators Cell. Signalling* (1994),9,285-290.

- [72] **Paubert-Braquet M, Mencia Huerta 1M, Cousse H, Braquet P.**  
Effect of lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on the inophore A23187-stimulated production of leukotriene B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins leukot. Essent. Fatty acids* (1997),57,3,299-304.
- [73] **Paubert-Braquet M, Richardson FO, Servent-Saez N, gordon WC, Monge MC, BazanBG, AuthieD, Braquet P.**  
Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon®) on oestradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacol.Res.*(1996),34,3-4,171.
- [74] **Plosker GL, Brogden RN.**  
*Serenoa repens* (Permixon®). A revue of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia *Drugs aging* 1996;9(5):379-395.
- [75] **Popa G.**  
The importance of phytotherapy for benign prostatic syndrome] *Pharm Unserer Zeit.* 2008;37(4):322-8.
- [76] **Ragag,A, Ragab Thomasn Dehlon, A**  
Effect of ® on phospholipase A<sub>2</sub> activity and on arachidonic acid metabolism in cultures prostatic cells *Acta medica* 1987,293-296.

**[77] Rouviere H, Delmas A.**

anatomie humaine tome 2 : le tronc (1978) , 592- 595, Masson Ed. Paris

**[78] Rovira P, Buckle M, Abastado JP.**

Major histocompatibility class I molecules present Urtica dioica agglutinin, a super antigen of vegetal origin to T lymphocytes. European Journal of immunology 1999;29:1571-1580.

**[79] Scheneider T, Rubbben H.**

Bazoton uno in long term treatment of benign prostatic syndrome. result of a randomized double blind, placebo controlled multicenter study after 12months. Urologie A2004,Mar,43(3):302-306.

**[80] Schottner , Gansser D, Spitteller G.**

Lignans from the roots of Urtica dioica and their metabolites bind to human SBHG Planta med 1997;63: 529-532.

**[81] Sciarra F ,monti S , Trotta M.**

response of tissue androgen and epidermal growth factor concentration to the long term administration of Serenoa repens (Permixon®),finastéride and flutamide to BHP patients Molecular biology(1996) 42-51.

**[82] Shapir E, Lepor H.**

pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. . Urologic clinics of north America (1995) 22 (2) 285-298.

**[83] Skoland J.**

Combines sabal and Urtica extract compared with finastéride in men with benign prostatic hyperplasia. Br Journ of urology 2000 Sep; 86(4) 439-442.

**[84] Stenger A, Tarayre JP, Carilla E et al.**

Etude pharmacologique et biochimique de l'extrait hexanique de *Serenoa repens*. Gaz med de France 1982 ; 89(17) 2041-2048.

**[85] Stevens A, Lowe J.**

humain histology second edition (1997), 320-322, Mosby Ed. London.

**[86] Sultan C , Terraza A , Devillier C, Briley M,LoireC, DescompsB.**

Inhibition of androgen metabolism and binding by a lipidosterolic extract of *Serenoa repens* . J. Steroid . biochem. (1994), 20, 1,515-519.

**[87] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ .**

*Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia.. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001423. Review.

**[88] Tarayre JP, Dehlon A, laouessergues H.**

Action anti-oedemateuse d'un extrait hexanique de drupes de *Serenoa repens* Annde pharmaco française 1983,12,271-286.

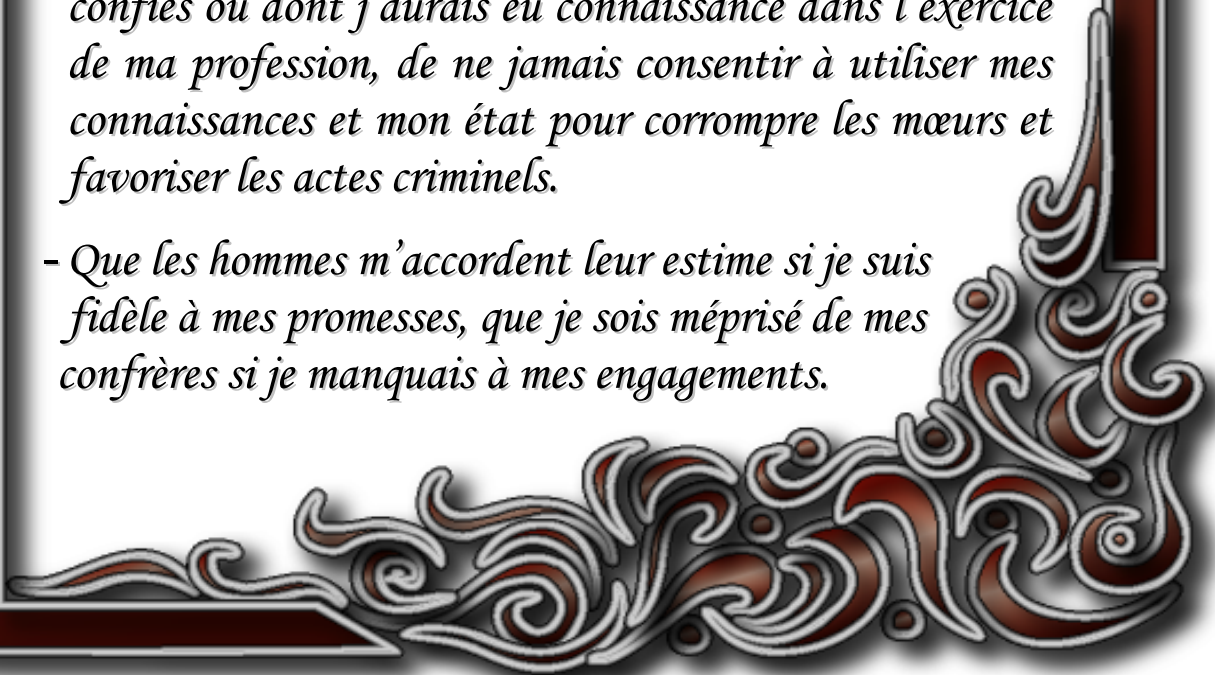
- [89] **Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, Delaby G, Cousse H, Raynaud JP, Dupouy JP prevarskaya N.**  
pharmacological effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia : comparaison with finastéride. *Prostate*(2000),43,1,49-58.
- [90] **Vitalone A, Bordi F, Baldazzi C.**  
Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line by *Epilobium angustifolium* II *Farmaco* 56(2001) 483-489.
- [91] **Wagner H, Geiger W, Boos G, Samtleben R.**  
the binding of *Urtica dioica* agglutinin and other lectins in an in vitro epidermal growth factor test *Phytomedicine* 1995;4:287-290.
- [92] **Wagner H, Willer F, Stamtleben R, Boos G**  
Search for the antiprostatic principle of *Urtica dioica* roots *Phytomedicine* 1994; 1:213-214.
- [93] **Weisser H, Tunn S, behnke B, Krieg M.**  
Effect of *Sabal serrulata* extracts IDS 89 and its subfraction on 5 $\alpha$ -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* (1996),25,5,300-306.

- [94] **Wilt T, ishani A, rutks I, MacDonald I.**  
Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. Public health nutrition (2000), 3 (4A), 459-472.
- [95] **Wolff H, Bezold G Zzbhauser M, Muerer M.**  
Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by chemical markers in semen Journal of andrology 1991;12:331-334.
- [96] [www.epilobum.com](http://www.epilobum.com)
- [97] **Yablonsky F, nicolas V, Riffaud JP, bellamyF.**  
Antiproliferative effect of Pygeum africanum on rat prostatic fibroblasts journal of Urology (1997),157,2381-2387.
- [98] **Yoshimura Y, Yamaguchi O.**  
Effect of Pygeum africanum on micturition and prostate growth of the rat secondary to co administration treatment with DHT Urology 2003 61(2)474-478.
- [99] **Ziada A, Rosenblum M, Crawford D.**  
Benign prostatic hyperplasia: an overview, Urology (1999), 53, 1-6

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّذِينَ لَكُمْ فِيكُمْ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

شهاد " والله على ما أقول

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

73 أطروحة رقم: سنة : 2009

التداوي بالأعشاب في مرض  
تضخم البروستاتة الحميد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة : كوثر عباد**

المزادة في 04 دجنبر 1982 بالريش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تضخم البروستاتة الحميد – شجرة النخيل القصير – شجرة برقوق أفريقيا –

نبات القراص – إبيلوبيوم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: يحيى الشراح  
أستاذ في علم الصيدلة

السيد: رضوان ربيع

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية

السيد: لحسن القصابي

أستاذ في علم تأثير الأدوية على الجسم

السيد: لونيس بنسليمان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: حميد فكاك

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية

أعضاء