



Originalien · Articles originaux

Friedrich H. Degenring

Prostasan dans l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

Un agent de phytothérapie à spectre d'action
cliniquement établi

Située en dessous du col de la vessie autour de l'urètre, la prostate a pour fonction dès la puberté de synthétiser le liquide séminal destiné à augmenter la motilité des spermatozoïdes lors de l'insémination. Cette glande atteint sa taille normale après la puberté soit environ 3,5×5×2,5 cm et la conservera généralement jusque vers l'âge de 50 ans. McNEAL (1988) la divise en une zone centrale, une zone périphérique et une zone de transition présentant des récepteurs androgènes qui réagissent à la stimulation par la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) et font en sorte que la sécrétion prostatique spécifique soit disponible. Formée par le biais de la 5 α -réductase à partir de la testostérone synthétisée dans les testicules, la DHT, l'hormone sexuelle masculine, est nettement plus puissante qu'elle. Pour être protégée d'une dégradation en métabolites inactifs, la DHT est couplée à la globuline liant l'hormone sexuelle (SHBG) jusqu'au moment de sa liaison aux récepteurs androgènes de la prostate.

A partir de l'âge de 30 ans, on observe sporadiquement une prolifération hyperplasique des cellules prostatiques de la zone de

transition: l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), qui touche pratiquement tous les hommes au-delà de l'âge de 80 ans. Elle provoque un rétrécissement de l'urètre qui va déterminer des troubles fonctionnels et des problèmes croissants au niveau du système urinaire excréteur, que VAHLENSIECK a divisés en quatre stades et ALKEN en trois en fonction de leur degré de sévérité (tab. 1).

Les gélules de Prostasan consistent en un extrait natif de fruits séchés de sabal rampant (*Serenoa repens* ou *Sabal serrulata*), préparé à partir d'alcool à 96%v. Ce procédé d'extraction permet de tirer parti à des fins thérapeutiques non seulement des constituants liposolubles mais également des constituants hydrophiles de la plante. L'extrait se caractérise par son action antiandrogène, antiphlogistique, antiproliférative et anticœdémateuse au niveau de la prostate malade. Le premier effet a une explication biochimique, à savoir l'inhibition de la 5 α -réductase et la liaison au récepteur de la 5 α -dihydrotestostérone (DHT), alors que le second repose sur l'inhibition de la 5-lipoxygénase et de la cyclooxygénase, les enzymes centrales de la catalyse de l'acide arachidonique en leucotriènes et prostaglandines. Quant à la causalité des deux dernières actions, au demeurant tout à fait bénéfiques, elle n'est pas spécifique ou n'intéresse pas le mécanisme hormonal. Principalement les HBP moins sévères (stades I et II de VAHLENSIECK) répondent très bien au traitement par cet extrait alcoolique du fruit séché de sabal à condition que le traitement soit poursuivi de manière continue pendant des années. En ce qui concerne la tolérance, il n'y a aucun danger, même en cas d'utilisation prolongée, nécessaire dans ce cas.

Etiologie et pathogénèse

L'étiologie de l'HBP, qui se traduit par une prolifération de la prostate mais également par une augmentation et une altération inflammatoire du stroma, n'est pas définitivement clarifiée, bien que les transformations hormonales liées à l'âge, avec une diminution du rapport testostérone-œstrogène, dussent être considérées comme l'une de ses causes. Le déclin de la

Classification selon Vahlensieck		Classification selon Alken	
Stade	Symptômes	Stade	Symptômes
I	Pas de troubles mictionnels Débit urinaire >15 ml/s Pas d'urine résiduelle Pas de vessie trabéculaire	I	Mictions plus fréquentes Pollakiurie Nycturie Retard de la miction Faiblesse du jet
II	Troubles mictionnels intermittents Débit urinaire entre 10-15 ml/s Eventuellement urine résiduelle minime Eventuellement début de vessie trabéculaire	II	Début de décompensation de la fonction vésicale avec urine résiduelle et, rapidement, sensation d'un besoin urgent d'uriner de nouveau
III	Troubles mictionnels permanents Débit urinaire <10 ml/s Urine résiduelle >50 ml Vessie trabéculaire	III	Décompensation de la fonction vésicale avec rétention ou incontinence par regorgement et hydronéphrose
IV	Troubles mictionnels permanents Débit urinaire <10 ml/s Urine résiduelle >100 ml Vessie dilatée Lésion des voies urinaires hautes par pression rétrograde		

Tab. 1: Stades de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

fonction gonadique en présence d'une production constante d'œstrogènes dans les cellules de Leydig intermédiaires du testicule et d'une transformation constante de la testostérone en œstrogènes par les aromatasés y joue un rôle primordial.

Pour compenser ce déséquilibre, l'activité de la 5 α -réductase va se trouver stimulée ce qui aura pour effet d'augmenter la synthèse de DHT et donc une occupation et une stimulation accrues des récepteurs androgènes de la prostate (fig. 1). Les taux de prostaglandines tissulaires (principalement la PGF2 α) et de leucotriènes sous la forme des métabolites 5-lipoxygénase/cyclooxygénase de l'acide arachidonique, en vertu de leur effet stimulant sur la prolifération cellulaire et la sécrétion, sont également susceptibles d'influer sur l'hyperplasie de la prostate, ce qui n'engendre

pas nécessairement de symptômes tant que l'urètre n'est pas obstrué et que la fonction vésicale n'est pas touchée.

L'International Prostatic Symptom Score (IPSS) constitue un bon outil pour l'évaluation des plaintes subjectives du patient; il donne des indications sur l'obstruction (retard à l'apparition du jet, miction retardée, jet faible, interrompu, émission de gouttes après la miction) et irritation (sensation de vessie incomplètement vidée, pollakiurie, nycturie, douleurs pelviennes à la pression, incontinence) ainsi que sur les problèmes qui en résultent et qui suscitent chez le patient le sentiment d'une qualité de vie diminuée.

L'évaluation objective du degré de sévérité de la maladie s'appuie tout d'abord sur le toucher rectal qui permet d'obtenir une approximation de la taille et de la consis-

tance de la prostate et de différencier l'HBP du cancer, la débitmétrie avec mesure du volume mictionnel par unité de temps et surtout la détermination de l'urine résiduelle par échographie suprapubienne.

En tant que diagnostic différentiel, il convient de considérer une hypocontractilité du détrusor vésical, une infection des voies urinaires excrétrices, une lithiase urinaire, une affection neurologique de la région pelvienne, un diabète et enfin la prise de médicaments, tels notamment les alphastimulants et les vagolytiques, agissant sur l'évacuation de la vessie ou l'inhibant.

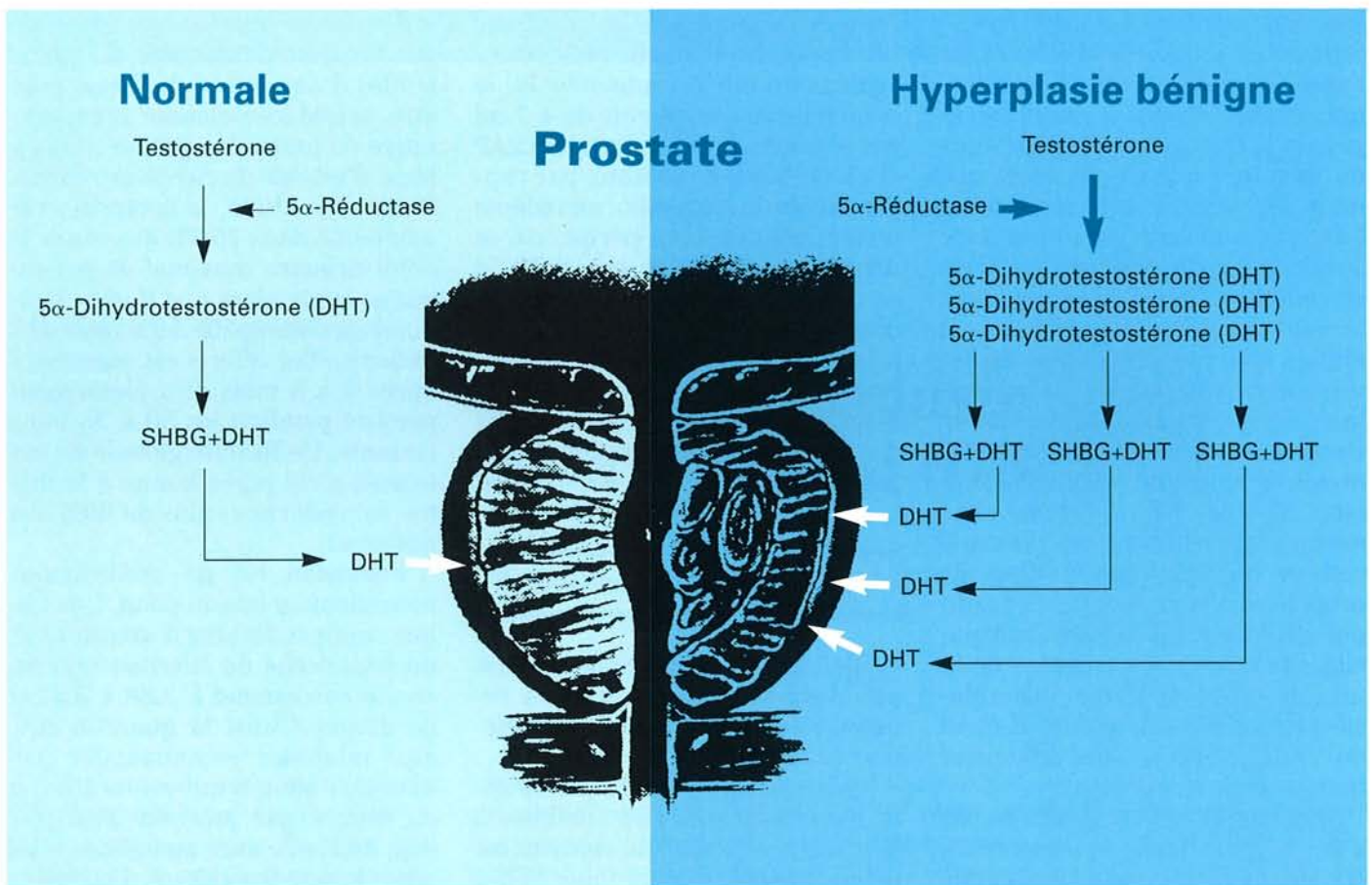


Fig. 1: Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) en comparaison d'une prostate saine (modifié d'après S. Heinzl, 1990). DHT = 5α-Dihydrotestostérone, stimulant de la sécrétion prostatique et de l'hyperplasie prostatique; SHBG = globuline liant l'hormone sexuelle.

Solutions thérapeutiques

Pour le traitement, on peut envisager des solutions médicamenteuses, qui ne se limitent pas aux stades précoces. Les alphabloquants, en diminuant le tonus de la musculature lisse, exercent un effet dilatateur à la fois sur le canal urétral et les vaisseaux sanguins. Les bloquants alpha-1 sélectifs ont considérablement réduit le risque de réactions indésirables d'hypotension lié aux alphabloquants.

Les antiandrogènes actuellement disponibles ne sont pas encore sélectifs et s'accompagnent de pertes difficilement acceptables au niveau des caractéristiques sexuelles et des comportements masculins. Si les inhibiteurs de l'aromatase empêchent la transformation de la testostérone en œstrogènes, ils n'agis-

sent pas sur la production endogène d'œstrogènes. Dans un premier temps, les agonistes de la gonadolibérine de l'hypothalamus provoquent une synthèse accrue d'hormone sexuelle dans le testicule; toutefois, lors d'une utilisation prolongée, cette hyperstimulation entraîne une castration chimique. C'est pourquoi chez l'homme ces agonistes de la gonadolibérine conviennent mieux au traitement du cancer de la prostate. Parmi les médicaments de synthèse, les inhibiteurs de la 5α-réductase déterminant une suppression modifiée des androgènes se sont imposés.

Dans les cas avancés et sévères, la chirurgie reste l'ultime recours, bien que les troubles de la miction persistent dans 18% des cas, en dépit du succès anatomique de l'intervention, du moins dans le cas de la prostatectomie transurétrale courante TUR-P). De plus, la mortalité post-opératoire est encore de 0,5%. Depuis le début des années 90, de nouvelles alternatives ont été mises au point: à côté de la mise en place de spirales et de stents urétraux et de ballon-

nets, il convient de citer l'incision transurétrale de la prostate (TUIP), la prostatectomie transurétrale par laser guidée par ultrasons (TULIP) et la thérapie transurétrale par micro-ondes (TUMT).

La phytothérapie

L'utilisation des médicaments de phytothérapie dans le traitement médicamenteux de l'HBP remonte à la nuit des temps et, grâce à leur large spectre d'action, ils sont plutôt bien placés dans la course par rapport aux agents de synthèse. Le

fruit du sabal rampant (*Serenoa repens*, ou *Sabal serrulata* selon l'ancienne nomenclature botanique) qui pousse dans les zones marécageuses proches des côtes des états du sud des Etats-Unis ainsi que dans les pays méditerranéens et l'Afrique du Nord est utilisé avec succès depuis le début de ce siècle en tant qu'antiphlogistique dans les infections des voies urinaires et depuis quelques décennies également dans les maladies de la prostate. Dans la monographie de la Commission E du Ministère allemand de la Santé publique, l'extrait de ce fruit, comme par exemple Prostan, est présenté comme un médicament doué de propriétés antiandrogènes et anti-phlogistiques et possédant la capacité «d'éliminer les troubles de la miction observés dans l'hyperplasie prostatique aux stades II et III de VAHLENSIECK sans influencer la taille de la prostate».

Des études ont été réalisées sur des préparations commerciales contenant toutes exclusivement de l'extrait de *Serenoa repens* afin d'évaluer l'efficacité. A côté des critères subjectifs relatifs aux troubles de la miction jugés par les patients, des paramètres objectifs tels la débitmétrie, la détermination de l'urine résiduelle et la taille de la prostate ont également été pris en compte. Les études suivantes ont été publiées: 5 essais d'utilisation ouverts portant sur 2416 patients et une durée de traitement allant de 12 à 48 semaines, 9 études contrôlées par placebo portant sur 583 patients et une durée de traitement de 4 à 12 semaines ainsi que 2 études longitudinales portant sur 477 patients et une durée de traitement de 12 à 36 semaines. La dose journalière d'extrait de *Serenoa repens* a été de 320 mg sans exception.

En ce qui concerne l'efficacité, les troubles subjectifs de la miction ont toujours fait apparaître une diminution de la nycturie de plus de 50% alors que le traitement considéré globalement a été jugé bénéfique dans 80 à 88% des cas. En ce qui concerne les paramètres objec-

tifs, une diminution nette de l'urine résiduelle de l'ordre de 50 à 60% a également été documentée et le débit d'urine a augmenté de 4-7 ml par seconde. D'autre part, HELPAP et al. (1995) ont constaté, par rapport au groupe placebo, un œdème moins marqué à la périphérie et dans le stroma de la prostate. En ce qui concerne la tolérance, on constate qu'aucun risque décelable ne s'est manifesté pendant une période d'observation allant jusqu'à 3 ans et que, selon les déclarations des patients, la tolérance a été bonne.

Conclusions

Bien que le mécanisme d'action précis de l'extrait de *Serenoa repens* reste à clarifier, on peut affirmer ce qui suit:

L'activité antiphlogistique et anti-œdémateuse doit être attribuée à la fraction aqueuse qui contient les polysaccharides alors que l'effet antiandrogène et l'inhibition de la 5 α -réductase, et donc la diminution de la production de 5 α -DHT, reviennent à la fraction lipidique. Enfin, l'hypothèse d'une activation de la dégradation enzymatique de la DHT par la 3 α -hydroxystéroïdo-oxydoréductase (3 α -HSOR) est discutée. C'est ce que reflètent les indications figurant dans la monographie de la Commission E, basées sur les résultats des études faisant apparaître une amélioration significative de la qualité de la miction ainsi qu'une réduction nette de l'urine résiduelle.

Les observations relatives à l'évolution de la maladie sur une période allant jusqu'à 5 ans ont montré que les symptômes de la HBP sont susceptibles de s'améliorer spontanément dans un tiers des cas. C'est pourquoi, depuis mai 1995, à la suite d'une exigence formulée par la «International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia» qui s'est tenue à Monte Carlo et qui a été acceptée par l'OMS, les études thérapeutiques doivent porter sur au moins 1 an.

L'étude prospective longitudinale sur l'extrait de IDS 89 de BACH (1995) d'une durée de 3 ans peut être considérée comme représentative de toutes les préparations à base d'extrait de *Serenoa repens*. Dans cette étude, la nycturie s'est améliorée dans 75,3% des cas et le débit urinaire maximal de 6,1 ml par seconde alors que l'urine résiduelle a diminué de 50% chez 315 patients. Cet effet s'est manifesté après 3 à 6 mois et a pleinement persisté pendant les 30 à 33 mois restants. L'efficacité globale de cet extrait a été jugée bonne à la fois par le médecin et plus de 90% des patients.

Prostan est un médicament nouvellement mis au point. Une gélule contient 320 mg d'extrait natif du fruit séché de *Serenoa repens*, ce qui correspond à 2,88 à 3,52 g de drogue. Ainsi la quantité efficace minimale recommandée par la Commission E qui est de 1 à 2 g de drogue par jour est d'ores et déjà dépassée avec une gélule sans pour autant entraîner d'inconvénient en ce qui concerne l'excellente tolérance.

Bibliographie

- Bach, D., Urologe (B) 35: 178-183, 1995.
Heinzl, S., Med. Monatsschr. für Pharmazeuten 13 (12): 382, 1990.
Helpap, B. et al., J. Urol. Pathol. 3: 175-182, 1995
McNeal, A., Amer. J. Surg. Pathol. 12: 619, 1988.

Bibliographie complémentaire disponible chez l'auteur

Adresse de l'auteur:

Dr Friedrich H. Degenring
Médecine interne /Cardiologie
Bioforce AG, CH-9325 Roggwil