



HAL
open science

Nouvelles utilisations des extraits de *Serenoa repens* (Bartr.) Small (Arecacées)

Séverine Daunay

► **To cite this version:**

Séverine Daunay. Nouvelles utilisations des extraits de *Serenoa repens* (Bartr.) Small (Arecacées). Sciences pharmaceutiques. 2005. dumas-01214126

HAL Id: dumas-01214126

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01214126>

Submitted on 9 Oct 2015

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2005

N° :

7003

NOUVELLES UTILISATIONS DES EXTRAITS DE SERENOA REPENS
(BARTR.) SMALL (ARECACEES)

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

DAUNAY Séverine
Née le 09 février 1975
A Nogent-sur-Marne (94)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 4 février 2005 à 18 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Madame Anne-Marie MARIOTTE, Professeur

Membres :

Monsieur B. CHAMPON, professeur associé

Monsieur Y. RANC, docteur en pharmacie



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2005

N° :

**NOUVELLES UTILISATIONS DES EXTRAITS DE SERENOA REPENS
(BARTR.) SMALL (ARECACEES)**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

DIPLÔME D'ETAT

DAUNAY Séverine
Née le 09 février 1975
A Nogent-sur-Marne (94)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 4 février 2005 à 18 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Madame Anne-Marie MARIOTTE, Professeur

Membres :

Monsieur B. CHAMPON, professeur associé

Monsieur Y. RANC, docteur en pharmacie



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
 Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie / Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

A mon jury,

A Madame le Professeur Anne-Marie MARIOTTE,

qui a aimablement accepté d'être ma présidente et ma directrice de thèse. Je vous remercie également pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

A Monsieur Bernard CHAMPON, Professeur associé,

merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'enseignement apporté tout au long de mes études.

A Monsieur Yves RANC, Docteur en pharmacie,

merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury en représentant la pharmacie d'officine.

*A toute ma famille pour m'avoir soutenue
tout le long de mes études*

*A Xavier pour son soutien permanent dans les moments difficiles
et son amour*

*A Maëlys pour tout le bonheur qu'elle m'apporte
et sans qui ce travail aurait été bien différent*

Et à tous mes amis qui m'ont entouré pendant cette période

TABLE DES MATIERES

I – INTRODUCTION..... 12**II – SERENOA REPENS (BARTR.) SMALL : GENERALITES..... 14****1 – BOTANIQUE..... 14**

1 – 1 – Historique 14

1 – 2 – Synonymes 15

1 – 3 – Systématique..... 15

1 – 4 – Description botanique 16

1 – 4 – 1 – Racines 16

1 – 4 – 2 – Feuilles 17

1 – 4 – 3 – Fleurs 17

1 – 4 – 4 – Fruit 18

1 – 5 – Répartition géographique..... 18

1 – 6 – Identification de la drogue 19

1 – 6 – 1 – Caractères macroscopiques 19

1 – 6 – 2 – Caractères microscopiques 20

2 – CHIMIE 21

2 – 1 – Composition de l'extrait hexanique..... 21

2 – 1 – 1 – Extraction..... 21

2 – 1 – 2 – Composition..... 22

2 – 2 – Composition de l'extrait au CO₂ supercritique 23

2 – 2 – 1 – Extraction..... 23

2 – 2 – 2 – Composition..... 25

2 – 3 – Composition de l'extrait éthanolique	26
2 – 3 – 1 – Extraction.....	26
2 – 3 – 2 – Composition.....	27
2 – 4 – Composition de l'extrait aqueux	27
2 – 4 – 1 – Extraction.....	27
2 – 4 – 2 – Composition.....	28
2 – 5 – Autres parties de la plante.....	28
2 – 6 – Conclusion.....	28
2 – 7 – Identification de la drogue et dosage.....	29
2 – 7 – 1 – Identification par chromatographie sur couche mince ..	29
2 – 7 – 2 – Dosage	30
3 – PHARMACOLOGIE	33
3 – 1 – Effet anti-androgène périphérique.....	33
3 – 1 – 1 – Inhibition de la 5 α -réductase.....	33
3 – 1 – 2 – Inhibition de la liaison de la DHT sur les récepteurs cytosoliques et nucléaires des androgènes	35
3 – 1 – 3 – Inhibition de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase..	36
3 – 1 – 4 – Inhibition de l'aromatase.....	36
3 – 2 – Inhibition de la synthèse des eicosanoïdes : effet anti- oedémateux et anti-phlogistique	36
3 – 3 – Induction de l'apoptose	38
3 – 4 – Effets spasmolytiques	38
3 – 5 – Interaction avec la prolactine	38
3 – 6 – Pharmacocinétique de l'extrait lipido-stérolique de <i>S. repens</i> .	39
3 – 6 – 1 – Absorption	39
3 – 6 – 2 – Distribution.....	39

3 – 6 – 3 – Métabolisme et excrétion	39
3 – 7 – Effets indésirables	40
3 – 8 – Indications	40
III – UTILISATIONS NOUVELLES DE SERENOA REPENS	41
1 – DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE	42
1 – 1 – Qu'est-ce que l'acné ?	42
1 – 2 – Traitements habituels	43
1 – 2 – 1 – Réduire la séborrhée	43
1 – 2 – 2 – Réduire l'hyperkératinisation	43
1 – 2 – 3 – Limiter l'inflammation	44
1 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	44
1 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés	44
1 – 3 – 2 – Dans les brevets	49
1 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de <i>S. repens</i>	51
2 – DANS LE TRAITEMENT DE L'HIRSUTISME	52
2 – 1 – Qu'est-ce que l'hirsutisme ?	52
2 – 2 – Traitements habituels	52
2 – 2 – 1 – L'épilation	52
2 – 2 – 2 – Le rasage	53
2 – 2 – 3 – Les produits dépilatoires	53
2 – 2 – 4 – Traitement médicamenteux	53
2 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	53



2 – 3 – 1 – Dans un brevet	53
2 – 3 – 2 – Mécanisme d'action de l'extrait de <i>S. repens</i>	55
3 – DANS LE TRAITEMENT DE L'ALOPECIE ANDROGENIQUE	55
3 – 1 – Qu'est-ce que l'alopecie androgénique ?	55
3 – 2 – Traitements habituels	57
3 – 2 – 1 – Le Minoxidil®	57
3 – 2 – 2 – Le finastéride (Propécia®)	57
3 – 2 – 3 – D'autres traitements	58
3 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	58
3 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés.....	58
3 – 3 – 2 – Dans les brevets	62
3 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de <i>S. repens</i>	67
4 – DANS LE TRAITEMENT DES CHEVEUX GRAS	67
4 – 1 – Qu'est-ce que l'hyperséborrhée ?	67
4 – 2 – Traitements habituels	68
4 – 2 – 1 – Une action asséchante	69
4 – 2 – 2 – Une action astringente.....	69
4 – 2 – 3 – Une action absorbante	69
4 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	69
4 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés.....	69
4 – 3 – 2 – Dans les brevets	71
4 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de <i>S. repens</i>	72

5 – DANS LE TRAITEMENT DE LA DERMATITE SEBORRHEIQUE.....	72
5 – 1 – Qu'est-ce que la dermatite séborrhéique ?	72
5 – 2 – Traitements habituels	73
5 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	73
5 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés.....	73
5 – 3 – 2 – Dans les brevets	74
5 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de <i>S. repens</i>	75
6 – DANS LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE	75
6 – 1 – Qu'est-ce que l'incontinence urinaire ?	75
6 – 2 – Traitements habituels	76
6 – 3 – Utilisations d'extraits de <i>S. repens</i>	77
7 – DANS LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	78
CONCLUSION.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83

INTRODUCTION

I - INTRODUCTION

Au cours de l'histoire, les fruits de *Serenoa repens* ont été utilisés autant comme aphrodisiaque que dans le traitement des diarrhées, des bronchites ou des obstructions urétrales. Ils auraient même une action pour stimuler l'appétit. (4)

Mais toutes les études qui ont été réalisées depuis la fin du XIX^{ème} siècle ont mis en avant la capacité de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* à traiter les troubles liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate en agissant surtout de trois façons différentes. Tout d'abord en inhibant l'activité de la 5 α -réductase qui permet de limiter le taux de dihydrotestostérone (DHT) au niveau de la prostate entraînant une diminution des symptômes liés à cette hypertrophie, puis en inhibant la liaison de cette dihydrotestostérone sur les récepteurs aux androgènes ce qui permet de prévenir la croissance de la prostate. Enfin une action anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse des eicosanoïdes. (45)

Pourtant durant ces dernières années, des chercheurs se sont intéressés au mode d'action de cet extrait et à ses possibles utilisations dans d'autres domaines. Les essais ont débuté de l'extrait lipido-stérolique de *S. repens* (celui du Permixon® à partir d'une extraction hexanique) puis ils ont cherché d'autres moyens d'extraction comme celle à l'éthanol, au CO₂ supercritique ou aqueuse afin d'obtenir des extraits de plus en plus polaires. Tout ceci leur a permis de découvrir d'autres formulations correspondant à de nouvelles utilisations que nous allons décrire dans ce travail

II – SERENOA REPENS (BARTR.) SMALL : GENERALITES

1 – BOTANIQUE

1 – 1 – Historique (17, 36)

Le palmier-scie doit son nom aux dentelures acérées qui arment ses pétioles.

La première utilisation connue de ce palmier remonte au 15^{ème} siècle par les égyptiens pour traiter les obstructions urétrales, elle sera suivie par les américains pour traiter les désordres génito-urinaires.

La première description botanique précise du palmier-scie semble due à William Bartram (1791), puis André Michaux lui donnera le nom de *Chamaerops serrulata* (Michaux) Nicholson entre 1786 et 1796.

Le nom de genre *Serenoa* apparaît la première fois en 1883 grâce à Hooker.

Vers 1894, pour la première fois a été décrite une action positive sur les problèmes de prostate. C'est à John K.Small que l'on doit une étude très détaillée de *Serenoa repens* en 1926 et qui rassemblera toutes les dénominations trouvées en une espèce unique qui devient *Serenoa repens* (Bartram) Small en 1991.

Au début du 20^{ème} siècle, elle fut utilisée dans les mêmes indications qu'actuellement pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate et les cystites chroniques.

En France, *S. repens* apparaît pour la première fois en 1986 dans des revues pharmaceutiques.

1 – 2 – Synonymes (4)

Le *Serenoa repens* (Bartram) Small est communément appelé le saw-palmetto, le palmier de Floride ou palmier-scie.

La littérature scientifique le cite souvent sous le nom de *Serenoa serrulata* (Michaux) Nicholson.

On peut le trouver également sous d'autres synonymes tels que *Brahea serrulata* (Michaux) H. Wendl., *Chamaerops serrulata* Michaux, *Corypha obliqua* Bartram, *Corypha repens* Bartram, *Diglossophyllum serrulatum* (Michaux) Wendl. Ex Drude et *Sabal serrulata* (Michaux) Nuttall.

1 – 3 – Systématique (23, 33)

S. repens a été décrite la première fois par André Michaux en 1803.

- Sous-embranchement des Angiospermes
- Classe des Monocotylédones
- Ordre des Spadiciflores
- Famille des Palmacées ou Arécacées
- Sous-famille des Coryphoïdées
- Tribu des Coryphées
- Sous-tribu des Livistoninés
- Genre *Serenoa* HOOKER
- Espèce *repens*

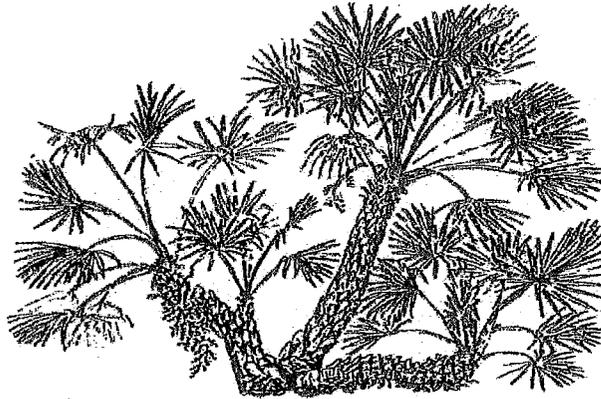
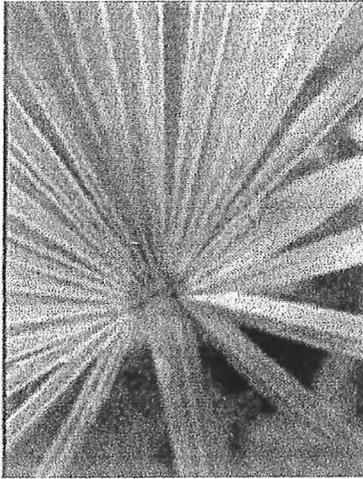
1 – 4 – Description botanique (4, 17, 36)

Figure 1 : Serenoa repens.

S. repens possède un aspect général évoquant un palmier « à feuilles en éventail ». On parle de palmier très envahissant considéré comme une mauvaise herbe. D'ailleurs dans de nombreux endroits ils forment des colonies très vastes, denses, quasiment impénétrables.

1 – 4 – 1 – Racines

C'est un petit palmier à stipe monocaule qui peut atteindre au maximum quatre mètres de hauteur. Il possède un rhizome rampant. Les stipes sont assez minces, fibreuses et munies à la base d'anciens pétioles qui sont dentés d'où le nom de palmier-scie.

1 – 4 – 2 – Feuilles

Les feuilles disposés en éventail et profondément fendues forment une couronne et sont recouvertes de cire.

Elles sont palmées, larges, courtes et coriaces, de couleur vert clair ou gris bleuté. Les segments sont étroits, peu nombreux, bien espacés les uns des autres et bifides à la pointe.

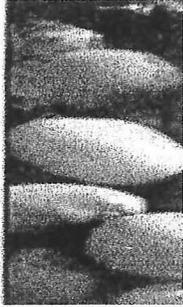
1 – 4 – 3 – Fleurs

Le pétiole est recouvert de fines aiguilles sur le bord. Les inflorescences ramifiées en panicules racémeuses sont plus courtes que les feuilles.

Les fleurs sortent de février à mi-avril.

Elles sont petites, blanches, sessiles, solitaires ou en groupe de deux ou trois et hermaphrodites.

Elles possèdent un calice tubulaire qui comprend trois lobes triangulaires, une corolle tubulaire fendue aux 2/3 de sa longueur pour former trois lobes valvaires. Les six étamines ont des filets connés à la base en cupule adnée au tube de la corolle et entourent l'ovaire. Il est ovale et formé de trois carpelles distincts à la base, s'unissant pour former un style étroit avec un stigmate petit, les anthères sont dorsofixes et oblongues.

1 – 4 – 4 – Fruit (52)

Il est rouge foncé de la taille d'une olive, de couleur noire et se ride un peu à maturité, ce sont des drupes monospermes qui contiennent une graine ligneuse et dure et sont accompagnées à la base des restes de carpelles stériles.

La drupe possède un mésocarpe jaune verdâtre et charnu, l'endocarpe est jaunâtre, subligneux, la graine est libre, dressée, non sillonnée sur le côté du raphé qui est allongé et ventral, l'embryon est latéral dans un albumen homogène.

Les fruits dégagent une odeur particulière due à l'existence d'une huile volatile. Leur saveur, tout d'abord sucrée et plutôt agréable est bientôt suivie d'une sensation d'amertume piquante qui s'estompe finalement en laissant persister un goût huileux.

1 – 5 – Répartition géographique (5, 23, 36)

On la trouve essentiellement sur les états côtiers du Sud-Est des Etats-Unis et d'Amérique Centrale, notamment en Floride mais aussi au Texas, en Géorgie et dans le sud de la Caroline.

C'est une plante qui, au cours des années, a dû s'adapter au milieu environnant. On la retrouve surtout sur des sols plutôt sablonneux mais également dans des sites boisés secs ou humides, dans des prairies et même dans des marécages.

Pour certaines industries pharmaceutiques françaises qui l'utilisent, les cultures de *S. repens* proviennent du Brésil. Le but étant d'obtenir le matériel le plus homogène à partir de cultures contrôlées pour lesquelles les conditions de culture et les périodes de récolte sont optimisées. La standardisation de l'extrait végétal garantit une qualité pharmaceutique et constitue la condition préalable à la reproductibilité de l'efficacité d'un lot à l'autre.

1 – 6 – Identification de la drogue (39)

1 – 6 – 1 – Caractères macroscopiques

Selon la Pharmacopée européenne, le fruit de *Sabal* est une drupe ovoïde à sub-sphérique avec une surface brun foncé à noirâtre, grossièrement ridé et à reflets plus ou moins cuivrés, pouvant atteindre 2,5 cm de long et 1,5 cm de diamètre. L'apex porte parfois les restes du style et du calice tubuleux à trois dents ; la base porte une petite dépression avec la cicatrice du pédoncule.

L'épicarpe et le mésocarpe sous-jacent forment une couche mince et fragile, qui se détache partiellement, révélant l'endocarpe de couleur brun pâle, mince, dur, fibreux et facilement détachable.

La graine est irrégulièrement sphérique à ovoïde, pouvant atteindre 12 mm de long et 8 mm de diamètre ; sa surface est dure, lisse, finement ponctuée, brun-rouge, avec une plage plus pâle, saillante et membraneuse autour du raphé et du micropyle.

Coupée transversalement, la graine a un tégument fin, un périsperme droit et un endosperme épais, dense, carré, blanc-gris ; l'embryon est placé d'un côté.

1 – 6 – 2 – Caractères microscopiques

D'après la Pharmacopée européenne, il faut réduire le fruit de *Sabal* en poudre. La poudre est rougeâtre ou brun-noir et huileuse. La poudre est mise au microscope en utilisant une solution d'hydrate de chloral R. Cette poudre présente des fragments d'épicerpe composé de plusieurs couches de cellules polyédriques (10 µm à 40 µm), à parois minces, brun-rougeâtre, pigmentées et fortement cutinisées ; les cellules des couches externes sont plus petites que celles des couches internes.

Les cellules parenchymateuses du mésocarpe peuvent être larges et remplies de gouttelettes huileuses, ou plus petits contenant des nodules de silice. Des faisceaux de xylème du mésocarpe présentent des petits vaisseaux lignifiés, à épaississement annelé ou en spirales.

Les cellules scléreuses du mésocarpe (20 à 200 µm) peuvent être dispersées, habituellement isolées mais parfois en petits groupes ; les parois sont modérément épaissies, distinctement striées et finement ponctuées.

Les fragments d'endocarpe contiennent des groupes d'éléments scléreux allongés d'environ 300 µm de long ; avec des parois fortement épaissies et de nombreuses ponctuations.

Le tégument de la graine est composé de petites cellules à parois minces avec un contenu brun et des éléments scléreux sous-jacents ; les cellules d'albumen ont des parois épaisses à ponctuations larges et bien visibles et contiennent des grains d'aleurone et de l'huile.

2 – CHIMIE (37)

Les fruits se ramassent de septembre à novembre et sont expédiés frais ou plus ou moins desséchés pour leur commercialisation.

On utilise le fruit sec constitué de 36% d'écorce externe, de 16% de chair, 10% de coque et 38% de graine.

L'huile a une odeur caractéristique qui est due à la formation secondaire dans le fruit d'esters éthyliques d'acides gras.(6)

Il faut savoir que, suivant le mode d'extraction, on constate de légères différences de composition de l'extrait : la teneur des différents composés peut varier en restant dans certaines limites.

2 – 1 – Composition de l'extrait hexanique

2 – 1 – 1 – Extraction (31)

L'extraction par un solvant comme l'hexane solubilise les constituants les plus apolaires. L'hexane présente deux avantages majeurs :

- Il ne demande pas beaucoup d'énergie pour être éliminé.
- De plus il n'est pas miscible dans l'eau.

Les fruits de *S. repens* sont broyés et la poudre obtenue sera épuisée par l'hexane qui s'évapore par distillation à 70°C environ et sous 25 mm de mercure en atmosphère d'azote ce qui permet de le séparer des produits lipophiles.

On récupère une huile brunâtre dont on vérifie l'absence de trace de solvant résiduel par chromatographie en phase gazeuse.

Puis on filtre la solution obtenue et on obtient un liquide limpide à 20°C, huileux, de couleur jaune orangé et dont la densité est voisine de 0,90. Ce

liquide est soluble dans les solvants organiques et l'alcool mais insoluble dans l'eau.

2 – 1 – 2 – Composition (7, 17, 28)

L'extrait hexanique de *S. repens* présent dans le Permixon® renferme :

- Des acides gras libres comme l'acide laurique, oléique et myristique qui sont prédominants et les autres acides comme l'acide linoléique, linolénique, palmitique, palmitoléique, caproïque, caprylique et stéarique qui sont présents en petite quantité ainsi que leurs esters méthyliques et éthyliques.
- Des alcanes linéaires (de C₉ à C₂₈).
- Des alcènes monoéniques (C₁₂, C₁₃ et C₂₄).
- Des alcools aliphatiques dont l'hexacosanol (C₂₆), l'octacosanol (C₂₈), le triacontanol (C₃₀) et leurs esters.
- Des stérols présents dans la fraction insaponifiable surtout le β-sitostérol, sous forme de glucosides et d'esters correspondants (laurate, myristate et palmitate) mais aussi du campestérol, du cycloarténol, du stigmastérol ainsi que ses dérivés (3-O-glucoside, 3-O-palmitate, 3-O-myristate, 6'-O-acyl-3-O-glucosyl).
- Des alcools gras en C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₆ et C₂₈.
- Des dérivés polypréniques comme le farnésol, le phytol et le géranylgeraniol.

2 – 2 – Composition de l'extrait par CO₂ supercritique

2 – 2 – 1 – Extraction (53, 59)

Le CO₂, naturellement à l'état gazeux et en abondance dans l'atmosphère, s'avère être un solvant exceptionnel dès qu'on le soumet à des conditions de pression et de température particulières. En élevant la température du CO₂ de quelques degrés (35°C) par rapport à la température ambiante et en le soumettant en revanche à une pression très élevée (70 à 300 bars), le CO₂ atteint un état instable, critique, entre gaz et liquide. C'est cet état dit supercritique qui confère au CO₂ un fort pouvoir solvant, tout en lui conservant ses propriétés intrinsèques.

Il est naturel, non toxique, inerte chimiquement, incolore et insipide.

Cette technique d'extraction au CO₂ supercritique qui utilise la pression du solvant permet :

- De travailler à température modérée, ce qui ne dénature pas les qualités organoleptiques et les principes actifs de l'extrait obtenu, qui sont alors très proches de ceux de la matière première végétale.
- D'obtenir des extraits 100% naturels et indemnes de tout résidu du solvant d'extraction.

Il est vrai qu'en fin d'extraction, une phase de détente entraîne le passage du CO₂ de l'état supercritique à l'état gazeux lui permettant de s'éliminer complètement de l'extrait obtenu.

Il a le pouvoir pénétrant d'un gaz, le pouvoir d'extraction d'un liquide et il respecte l'environnement.

Cycle du CO₂ lors de l'extraction des principes actifs des plantes

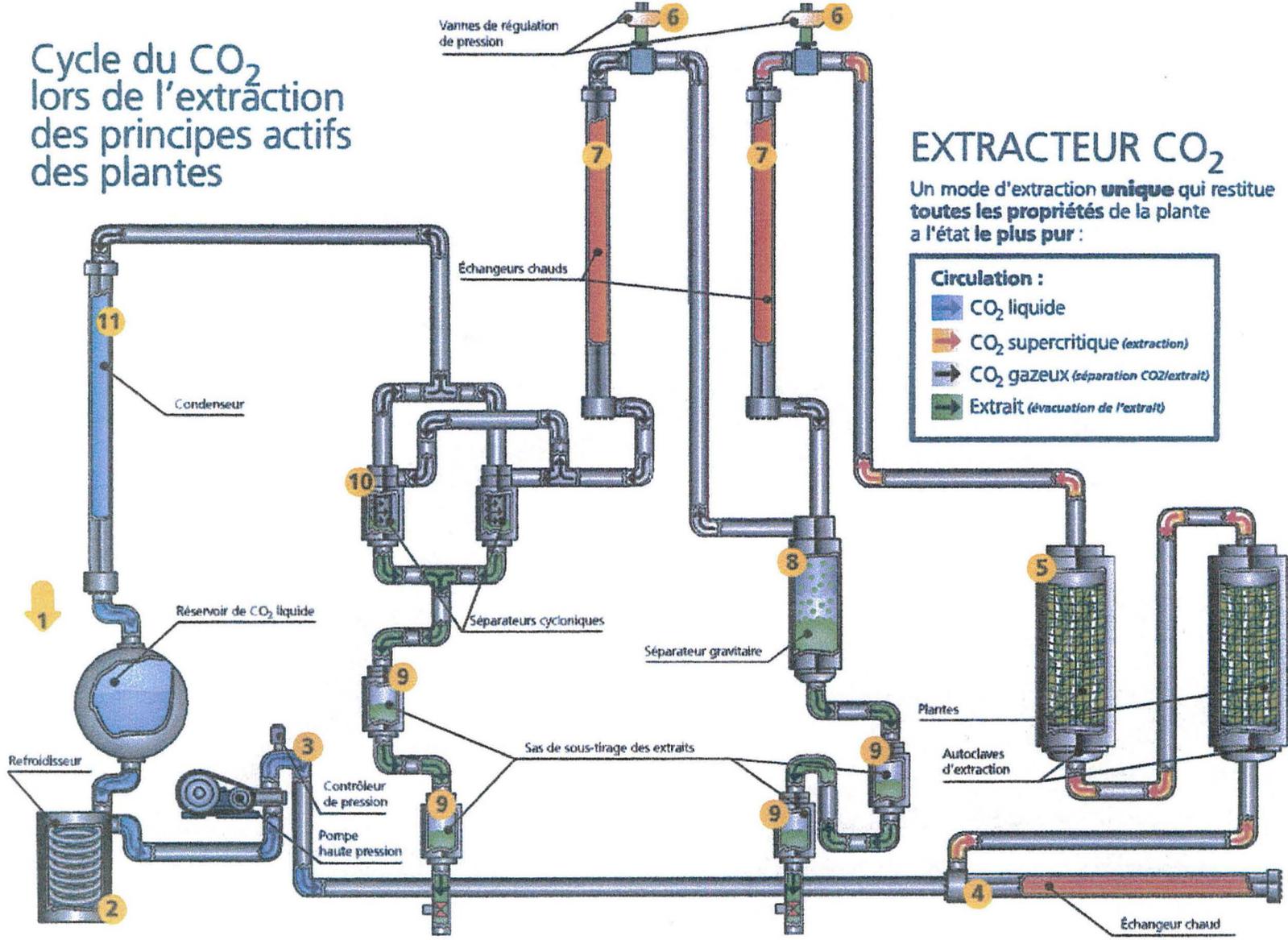


Figure 2 : Schéma du cycle du CO₂ lors de l'extraction des principes actifs des plantes notamment de *S. repens*

Légende de la figure 2 :

1. Stockage du CO₂
2. Refroidissement : le CO₂ passe dans un échangeur froid pour maintenir son état liquide avant d'entrer dans la pompe haute pression
3. Mise en pression : la pression est portée à 300 bars.
4. Réchauffement : la température est portée à 31°C : le CO₂ est supercritique.
5. Extraction : le CO₂ supercritique est utilisé comme solvant pour extraire les principes actifs des plantes sans les dénaturer.
6. Détente : l'abaissement de la pression et donc le retour du CO₂ à l'état gazeux permet de séparer l'extrait du CO₂.
7. Réchauffement : la température est maintenue à 30°C.
8. Séparation gravitaire : 1^{ère} étape de séparation : séparation du CO₂ et de l'extrait par gravité.
9. Sous tirage : l'extrait est décomprimé progressivement pour être sous tiré en toute sécurité.
10. Séparation cyclonique : 2^{ème} étape de séparation : séparation du CO₂ et de l'extrait par la force centrifuge.
11. Liquéfaction : toujours à l'état de gaz le CO₂ est refroidi pour liquéfaction.

2 – 2 – 2 – Composition (6, 15)

Cet extrait renferme :

- Des acides gras libres comme l'acide oléique (33,2%), laurique (24%) et myristique (11,6%) qui sont prédominants et les autres acides comme l'acide palmitique (8,7%), linoléique (3,6%), caprique (1,8%), stéarique (1,4%), caprylique (1,3%) et

linoléique (0,7%) qui sont présents en petite quantité ainsi que leurs esters méthyliques et éthyliques.

- Des alcools aliphatiques dont l'hexacosanol en C_{26} (0,018%), l'octacosanol en C_{28} (0,19%).
- Des stérols et des triterpènes présents dans la fraction insaponifiable surtout le β -sitostérol (0,21%), du β -sitostérol 3-O- β -D-glucoside mais aussi du campesterol (0,063%), du stigmastérol (0,024%), du lupéol, du cycloartérol, du 24-méthylène-cycloartérol.
- Des alcools gras en C_{22} , C_{23} , C_{24} , C_{26} et C_{28} .
- Des dérivés polypréniques comme le farnésol et le phytol.
- Des caroténoïdes qui donnent la couleur orangée à l'extrait.

2 – 3 – Composition de l'extrait éthanolique

2 – 3 – 1 – Extraction (42, 62)

Une extraction à l'éthanol permet d'isoler aussi bien les fractions lipophiles que les fractions hydrophiles.

On récolte les fruits mûrs, ils subissent un séchage approprié, puis un broyage jusqu'à une certaine taille de particules. Une percolation avec 95% d'éthanol à une température exacte et de durée précise est effectuée puis on distille pour éliminer l'alcool et enfin on filtre.

C'est un liquide brun foncé, à l'odeur âcre et spécifique avec un goût aromatique caractéristique ; il est insoluble dans l'eau, miscible aux huiles grasses et aux solvants organiques liposolubles.

2 – 3 – 2 – Composition (62)

Cet extrait éthanolique contient :

- Des acides gras libres comme l'acide oléique (26,0 – 35,0%), laurique (25,0 – 32,0%) et myristique (10,0 – 15,0%) qui sont prédominants et les autres acides comme l'acide palmitique (7,0 – 11,0%), cis-linoléique (3,0 – 5,0%), caprylique (1,0 – 3,0%), caprique (1,0 – 3,0%), stéarique (1,0 – 2,0%) et linoléique (0,5 – 1,5%) qui sont présents en petite quantité ainsi que leurs esters méthyliques et éthyliques.
- Des stérols présents dans la fraction insaponifiable surtout le β -sitostérol (0,1 – 0,4%), du campestérol (0,01 – 0,1%) et du stigmastérol (0,01 – 0,1%).
- Des flavonoïdes comme la rutine, l'iso-quercitine, le kaempférol-3-O- β -glucoside et l'apigénine-7-O-rutinoside.
- De l'acide anthranilique.

2 – 4 – Composition de l'extrait aqueux

2 – 4 – 1 – Extraction

Elle est effectuée à partir du fruit pulvérisé. Dans un ballon, on met le solvant qui est l'eau et la poudre de fruit, puis on chauffe le ballon et il s'agit de faire pénétrer la vapeur d'eau à travers le matériel végétal. Cette vapeur se charge de substances aromatiques puis elle est condensée grâce à un tuyau réfrigérant et récupérée dans un récipient adéquat ce qui permet de départager l'huile qui flotte à la surface de l'eau.

2 – 4 – 2 – Composition (6)

Cet extrait aqueux contient :

- Des polysaccharides qui montrent une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice. D'après Wagner et Flachsbarth, ces polysaccharides renferment comme sucres principaux du galactose (38,4%), de l'arabinose (17,7%) et un acide uronique (14%).
- De l'acide anthranilique.
- Des sucres.

2 – 5 – Autres parties de la plante (6)

Par hydrolyse des pétioles on retrouve de la vanilline, du syringaldéhyde, du p-hydroxybenzaldéhyde, de l'acétovanillone, de l'acétosyringone, de l'acide vanillique, de l'acide syringique, de l'acide para hydroxybenzoïque et de l'acide ferulique.

2 – 6 – Conclusion (17)

Ces extraits lipido-stéroliques sont obtenus à partir de n-hexane, d'alcool à 95% (m/m) ou préparés au moyen de CO₂ fluide supercritique en fonction des fabricants, puis sont standardisés de 70 à 95% d'acides gras libres.

Le résultat est un extrait concentré à 10 - 1 . (60)

2 – 7 – Identification et dosage (39)

2 – 7 – 1 – Identification par chromatographie sur couche mince

Suivant la Pharmacopée européenne,

Solution à examiner : à 1,5g de fruits de *Sabal* pulvérisé on ajoute 20 ml d'alcool R et on agite pendant 15 minutes puis on filtre.

Solution témoin : dissolvez 4 mg de β -amyryne R et 10 mg de β -sitostérol R dans 10 ml d'alcool R.

Plaque : au gel de silice pour CCM R (2 – 10 μ m).

Phase mobile : acide acétique R, acétate d'éthyle R, toluène R (1 : 30 : 70, V/V/V).

Dépôt : 8 μ l de la solution à examiner et 2 μ l de la solution témoin ; en bandes.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage à l'air.

Détection : pulvériser de la solution d'aldéhyde anisique R, séchez la plaque à 100 – 105°C pendant 5 – 10 minutes ; examinez à la lumière du jour.

Résultats : d'autres bandes de faible intensité sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner dans le tiers inférieur.

Haut de la plaque

	Une forte bande bleue

	une bande bleue peu intense
β -amyrine : une bande bleue	une bande bleue peu intense
	une forte bande violet bleu
β -sitostérol : une bande bleue	
	une faible bande bleue
-----	-----
	une faible bande bleue
<hr/> Solution témoin	<hr/> Solution à examiner

2 – 7 – 2 – Dosage (39)

Selon la Pharmacopée européenne, il s'effectue par Chromatographie en Phase Gazeuse des acides gras totaux.

Solution d'étalon interne : dissolvez 0,47 g de pélargonate de méthyle R et 0,47 g de margarate de méthyle R dans 20 ml de diméthylformamide R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Solution à examiner : réduisez 50 g de fruits de *Sabal* en poudre. Introduisez 4 g de fruit pulvérisé dans une fiole jaugée de 100 ml. Ajouter 60 ml de diméthylformamide R. Mélanger par traitement aux ultrasons pendant 15 minutes et agiter ensuite pendant 30 minutes. Compléter à 100 ml avec le même solvant. Laisser reposer pendant quelques minutes et filtrer. A 20 ml de

cette solution, ajouter 4 ml de la solution d'étalon interne et compléter à 25 ml avec du diméthylformamide R.

A 0,4 ml de cette solution, ajouter 0,6 ml d'une solution d'hydroxyde de triméthylsulfonium R à 18,84 g/l dans du méthanol R et mélanger.

Solution témoin : dissolvez 32 mg d'acide caproïque, 62 mg d'acide caprylique, 68 mg d'acide caprique, 0,699 g d'acide laurique, 0,267 g d'acide myristique, 10 mg d'acide palmitoléique, 0,217 g d'acide palmitique, 0,115 g d'acide linoléique, 18 mg d'acide linoléique, 0,870 g d'acide oléique et 49 mg d'acide stéarique dans du diméthylformamide R et compléter à 10 ml avec le même solvant.

A 1 ml de cette solution, ajouter 4 ml de solution étalon interne et compléter à 25 ml avec du diméthylformamide R. A 0,4 ml de cette solution, ajouter 0,6 ml d'une solution d'hydroxyde de triméthylsulfonium R à 18,84 g/l dans du méthanol R et mélanger.

Colonne :

- matériau : silice fondue
- dimension : longueur de 25 à 60 m, diamètre de 0,20 à 0,53 m
- phase stationnaire : poly(diméthyl)siloxane R
- gaz vecteur : hélium pour chromatographie R
- débit : 0,5 ml/minute
- rapport de division 1 : 40

- température

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 – 2	150
Colonne	2 – 7	150 – 190
Colonne	7 - 22	190 – 220
Chambre à injection		300
Détecteur		300

- détection : à ionisation de flamme
- injection : 1 µl

A l'aide des temps de rétention déterminés à partir du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, localisez les composants de la solution témoin sur le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Pour déterminer la teneur pour cent des différents acides gras. Calculer la teneur en acide caproïque, caprylique, caprique et laurique en utilisant le pelargonate de méthyle comme étalon interne. Pour les autres acides gras on utilisera le margarate de méthyle comme étalon interne.

La surface du pic de l'acide laurique représente au moins 20% de la surface totale des pics.

Teneur au minimum 11,0 pour cent d'acides gras totaux (drogue desséchée).

3 – PHARMACOLOGIE

3 – 1 – Effet anti-androgène périphérique

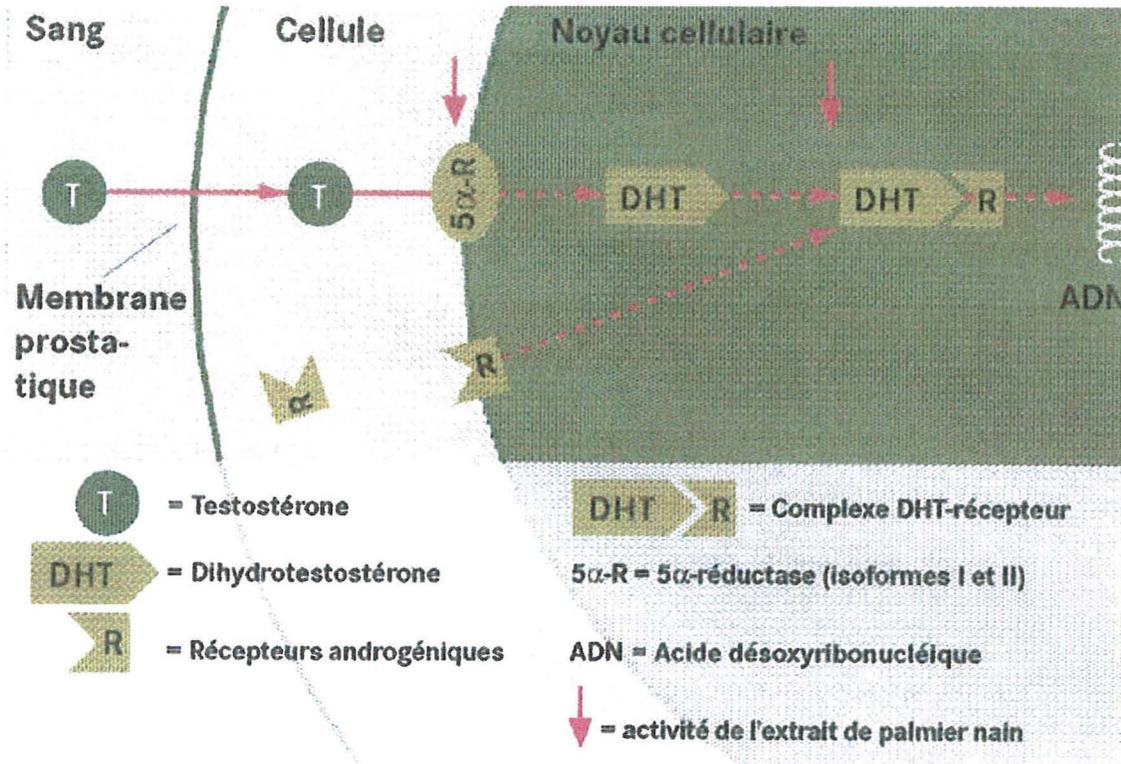


Figure 3 : Sites de l'action anti-androgénique de l'extrait de palmier nain.

3 – 1 – 1 – Inhibition de la 5α-réductase (17, 20, 24, 45, 47, 52)

In vitro, la 5α-réductase catalyse la transformation de la testostérone en son métabolite actif : la dihydrotestostérone ou DHT qui stimule deux fois plus la croissance de la prostate. Cette inhibition est non compétitive, puissante mais dose dépendante et dénuée d'effets indésirables sur l'activité sexuelle des patients. Dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, la DHT est présente en grande quantité, beaucoup plus que dans un autre tissu et cette présence stimule l'enzyme entraînant un feed-back positif d'où plus de DHT.

Cette inhibition entraîne une diminution du taux de DHT et par là même une diminution des symptômes.

L'extrait hexanique de *S. repens* agit sur les deux isoformes de l'enzyme de manière non compétitive mais avec une action plus faible sur l'isoforme II tandis que les molécules de synthèse comme le finastéride n'inhibe que l'isoforme II. Cet extrait est considéré comme un bon inhibiteur de l'enzyme « basique ».

Cette inhibition est surtout due aux acides gras de la fraction saponifiable. La partie insaponifiable, renfermant les phytostérols, les triterpènes, les alcools gras et les composants hydrophiles, serait inactive.

Des études *in vivo* chez l'animal ont été réalisées sur des souris castrées avec 4 lots de 10 souris mâles dont 3 lots sont castrés bilatéralement. Le traitement débute 24 heures après la castration en stimulant les organes cibles par injection de propionate de testostérone pendant 12 jours.

- le 1^{er} lot non castré est traité par 0,2 ml d'huile d'olive
- le 2^{ème} lot castré subit le même traitement.
- Le 3^{ème} lot castré est traité par du propionate de testostérone et de l'huile d'olive
- Le 4^{ème} lot castré est traité par du propionate de testostérone et par 300 mg de l'extrait hexanique.

L'autopsie est réalisée le 13^{ème} jour et on constate une diminution de 46% du poids de la prostate ventrale, de 46% du poids des vésicules séminales et de 23,6% du poids des glandes prépubiales.

In vivo chez l'homme, une étude a été réalisée sur 32 volontaires pendant une semaine, randomisés en 3 lots :

- un lot recevant 5 mg/jour de finastéride, qui diminue le taux de DHT de 65%.

- Le 2^{ème} lot recevant 320 mg d'extrait hexanique de *R. repens* qui permet une diminution du taux de DHT de 52 à 60%.
- Le 3^{ème} lot reçoit un placebo qui ne montre aucun effet sur le taux de DHT.

L'activité de la 5 α -réductase étant déduite par la détermination du niveau de DHT.

De nombreux essais cliniques ont été réalisés dont un sur 6 mois de façon randomisée et en double aveugle. Il concerne la comparaison de l'effet de l'extrait hexanique par rapport à celui du finastéride (5 mg) chez 1098 hommes ayant une hypertrophie bénigne de la prostate modérée. A la fin du traitement on observe une diminution de 37% avec l'extrait et de 39% avec le finastéride mais cette différence n'est pas significative. On constate également une diminution du volume de la prostate de 18% avec le finastéride et de 6% avec l'extrait.

3 – 1 – 2 – Inhibition de la liaison de la DHT sur les récepteurs cytosoliques et nucléaires des androgènes

La DHT se lie aux récepteurs des androgènes sur le noyau des cellules de la prostate stimulant son développement cellulaire et sa division. Cette inhibition va bloquer la transcription et va prévenir la croissance cellulaire excessive.

L'extrait hexanique inhibe la liaison aux récepteurs des androgènes mais pas les extraits éthanoliques ni ceux au CO₂ supercritique.

In vivo chez l'animal, il est montré que les récepteurs cytosoliques de la prostate ventrale des rats, ayant été au préalable castrés, sont isolés pour une ultracentrifugation après broyage de la glande. On utilise de la ³H-méthyltriénolone en tant que ligand androgène car elle possède une haute

activité spécifique et une bonne affinité pour ces récepteurs. On observe un déplacement de la liaison de la ^3H -méthyltriénolone fixée sur ses récepteurs par l'extrait.

3 – 1 – 3 – Inhibition de la 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase
(23)

Cet extrait inhibe la formation d'autres métabolites de la testostérone comme l'androstenedione et la 5α -androstane-3,17-dione par action sur la 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

3 – 1 – 4 – Inhibition de l'aromatase (23)

L'aromatase est l'enzyme-clé de la synthèse de l'oestradiol et son inhibition empêche la conversion des androgènes en oestrogènes. Cette inhibition est réalisée que par les extraits hexaniques et éthanoliques.

3 – 2 – Inhibition de la synthèse des eicosanoïdes : effet anti-oedémateux et anti-phlogistique (37, 45, 47, 52)

Par une double inhibition de la 5-lipoxygénase et de la cyclooxygénase, on a une inhibition de la formation des leucotriènes et des prostaglandines formées à partir de l'acide arachidonique. Certains composants de l'extrait lipido-stérolique de *S. repens* vont s'insérer entre les molécules de phospholipides désorganisant la membrane lipidique,

inhibant l'hydrolyse des phospholipides, la libération d'acide arachidonique et de la prostaglandine PGE2.

L'extrait hexanique inhibe le canal ionophore dépendant du calcium qui stimule la production de métabolites de la 5-lipooxygénase dans les polynucléaires neutrophiles humains surtout les leucotriènes B4 (LTB4).

L'extrait au CO2 supercritique est un double inhibiteur de la cyclooxygénase et de la 5-lipooxygénase.

Une fraction contenant des composés lipophiles acides inhibe la biosynthèse des métabolites de la 5-lipooxygénase et de la cyclooxygénase avec la même intensité que l'extrait natif.

Le β -sitostérol et les fractions contenant les stérols et les alcools gras comme composants principaux ne montrent aucune inhibition de ces enzymes.

L'extrait éthanolique inhibe la formation de la cyclooxygénase produisant le thromboxane B2 (TxB2) et la synthèse de la 5-lipooxygénase produisant les LTB4.

Des tests in vivo chez l'animal ont été réalisés selon la méthode de Selye. Ils créent un œdème généralisé chez le rat par injection intrapéritonéale de 600 mg/kg de Dextran. On a 2 lots de 10 rats dont le 1^{er} lot reçoit 5 ml/kg d'huile d'olive et le 2^{ème} 5 g/kg de l'extrait hexanique. 60 minutes plus tard les animaux sont traités par du Dextran. On constate que les animaux qui ont été traités avec l'extrait présentent un œdème significativement atténué par rapport au lot traité par l'huile d'olive. Cette propriété inhibitrice de l'œdème au dextran met en jeu la phase vasculaire de l'inflammation.

Une autre étude concerne 4 lots homogènes de 10 rats mâles traités par voie orale. Le 1^{er} lot reçoit 10 ml/kg d'huile d'olive et les autres reçoivent des doses progressives de l'extrait hexanique de *S. repens*.

7 minutes avant la création de 6 papules histaminiques, on injecte par voie IV 60 mg/kg de bleu Evans.

Les animaux sont sacrifiés à la 80^{ème} minute : la peau de chaque papule est prélevée et la coloration est extraite par du formamide à 65°C. C'est en observant une diminution des densités optiques on en déduit que l'extrait entraîne une diminution de la perméabilité capillaire.

3 – 3 – Induction de l'apoptose (17)

L'extrait lipido-stérolique de *S. repens* rompt les membranes nucléaires des cellules de la prostate en changeant leur morphologie pour induire leur apoptose sans pour autant atteindre les autres cellules.

3 – 4 – Effets spasmodiques (24)

L'extrait lipidique et la fraction saponifiable permettent de relâcher les contractions toniques induites par différents procédés de stimulation chimique (par la vanadate, la noradrénaline et l'acétylcholine) ou par stimulation électrique.

3 – 5 – Interaction avec la prolactine (37)

L'extrait hexanique inhibe les canaux potassiques calcium dépendants, la mobilisation du calcium, l'influx de calcium et la protéine kinase C suggérant un effet bloquant sur la croissance de la prostate induite par la prolactine.

Il inhibe fortement la fixation de la prolactine sur ses récepteurs spécifiques. Au niveau de la prostate il existe une synergie entre les

androgènes et la prolactine favorisant la captation de la testostérone et sa transformation ultérieure en dihydrotestostérone.

3 – 6 – Pharmacocinétique de l'extrait lipido-stérolique de *S. repens*

3 – 6 – 1 – Absorption (24, 35)

Le pic d'absorption se situe 1,50 à 1,58 heure après l'administration orale. La concentration maximale se situe entre 2,54 et 2,67 microgrammes/ml.

3 – 6 – 2 – Distribution (24, 35, 37)

Après administration orale chez des rats de 10 mg d'extrait hexanique supplémenté en acide oléique radioactif (C14)), on observe une augmentation de la radioactivité au niveau de la prostate plus que dans d'autres organes génitaux ou dans le foie.

La distribution tissulaire de l'insaponifiable est faible et celle de la partie saponifiable se retrouve surtout au niveau de la moelle osseuse et de la rate.

3 – 6 – 3 – Métabolisme et excrétion (35)

La demi-vie d'élimination est de 1,9 heures. Mais l'élimination de la partie saponifiable est lente tandis que celle de la partie insaponifiable est rapide.

3 – 7 – effets indésirables (44)

De rares cas de symptômes mineurs de gastro-entérites (nausées, douleurs abdominales). Quelques cas de diarrhées, un syndrome pseudo-grippal, une rétention urinaire, une constipation, des dysuries ont été rapporté.

3 – 7 – Indications (49)

Cet extrait lipido-stérolique de *S. repens*, connu sous le nom de Permixon®, est indiqué dans le traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Il est indiqué à la posologie de 1 capsule (dosée à 160mg d'extrait lipido-stérolique de *S. repens*) deux fois par jour.

III – UTILISATIONS NOUVELLES DE SERENOA REPENS

On distingue deux grandes catégories de produits contenant des extraits de *S. repens* :

- Des compléments alimentaires qui renferment des extraits peu ou pas standardisés qui ne doivent pas revendiquer d'activité thérapeutique.
- Des spécialités à base de *S. repens* enregistrées comme médicament en Europe qui utilisent des extraits lipido-stéroliques standardisés.

Pourtant l'extrait lipido-stérolique de *S. repens* a une autorisation de mise sur le marché depuis 1992 pour traiter les troubles liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Or quelques années après la commercialisation de cet extrait, de nombreuses recherches ont été effectuées sur l'utilisation des extraits de *S. repens* dans d'autres indications que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les chercheurs ont d'abord utilisé l'extrait lipido-stérolique de *S. repens* puis ils ont fait des essais avec d'autres méthodes d'extraction afin d'obtenir des extraits de plus en plus polaires.

La plupart de ces nouvelles utilisations vont agir sur les composantes anti-androgénique et anti-inflammatoire dans des domaines variés comme les compléments alimentaires ou de la dermo-cosmétologie.

1 – DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE

1 – 1 – Qu'est-ce que l'acné ? (34, 51)

C'est une maladie de la peau liée à l'inflammation des follicules pilo-sébacés du visage et du tronc. On observe tout d'abord :

- Une hyperséborrhée : les follicules de ces zones sont caractérisés par des poils très petits ou absents et des glandes sébacées très développées. La sécrétion de sébum est sous la dépendance des hormones androgènes. Les personnes acnéiques ont des taux normaux d'hormones circulantes mais leur activation dans la peau par la 5α -réductase est excessive d'où une hyperséborrhée.
- Une hyperkératinisation des canaux excréteurs sébacés. Normalement le sébum s'écoule à la surface de la peau. Dans les follicules acnéiques, il existe une obstruction due à une augmentation de la kératinisation des épithéliums folliculaires, aboutissant à une rétention sébacée. Cette rétention peut prendre la forme d'un microkyste fermé, ou d'un élargissement du canal, microkyste ouvert appelé comédon ou point noir.
- Une colonisation microbienne et une inflammation. Cette rétention sébacée est colonisée par la flore bactérienne résidente de la peau dont *Propionibacterium acnes*. Elle est pathogène par sécrétion de facteurs entraînant une inflammation :
 - Des lipases qui scindent les triglycérides du sébum en acides gras libres irritants.
 - Des facteurs chimiotactiques attirant les polynucléaires neutrophiles.

- Des protéases qui favorisent la diffusion de l'inflammation.

Les lésions qui en résultent sont des papules puis des pustules.

Il existe trois formes principales d'acné :

- Acné rétentionnelle.
- Acné juvénile polymorphe.
- Acné sévère.

1 – 2 – Traitements habituels

Les principes des traitements dermatologiques locaux sont les suivants :

1 – 2 – 1 – Réduire la séborrhée

On va utiliser de l'isotrétinoïne (qui est un agent comédolytique) per os dans les cas d'acnés graves, ce qui permet de diminuer le volume des glandes sébacées et la rétention de sébum. L'isotrétinoïne possède de nombreux effets indésirables notamment des poussées inflammatoires en début de traitement ; de plus il est tératogène.

On pourra également trouver des sels de zinc pour leur action sur la 5 α -réductase.

1 – 2 – 2 – Réduire l'hyperkératinisation

Par l'utilisation de la vitamine A qui est un agent kératolytique, des polyhydroxyacides comme les A.H.A qui sont kératorégulateurs et le peroxyde de benzoyle qui est légèrement comédolytique.

1 – 2 – 3 – Limiter l'inflammation

Grâce à l'utilisation :

- Du peroxyde de benzoyle qui possède une activité antibactérienne
- Des antibiotiques comme l'érythromycine ou les cyclines qui vont diminuer le nombre de bactéries dans les follicules mais avec qui il existe un problème de développement de résistances,
- Des sels de zinc qui ont une activité anti-lipases.

La plupart de ces traitements que ce soit oraux ou locaux provoquent des érythèmes et des desquamations importants au niveau du visage ce qui est très gênant pour les patients.

1 – 3 – Utilisation d'extrait de *S. repens*

1 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés

- La gamme Aknorm, qui sont des produits phytodermocosmétiques, développée par Plante Système, filiale des laboratoires ARKOPHARMA.

Ce sont des produits dermocosmétiques émoullissants d'accompagnement des traitements dermatologiques irritants (comme l'isotrétinoïne). Ils renferment :

- un extrait lipido-stérolique de *S. repens* extrait au CO₂ supercritique dont le but est de bloquer les sécrétions de sébum excessif par des actifs qui sont présents dans

l'extrait, notamment les phytostérols et l'acide caprylique qui vont se fixer au niveau des glandes sébacées.

- Des extraits de feuilles d'olivier (*Aloe europea*), des extraits de graines d'Argousier (*Hippophae rhamnoides*) et des extraits de feuilles de thé (*Camellia sinensis*) qui possèdent des propriétés protectrices, anti-radicalaires et anti-inflammatoires.

Dans cette étude on parle du gel nettoyant qui permet de resserrer les pores et de normaliser la production de sébum, de l'émulsion apaisante qui permet d'hydrater, d'apaiser et de combattre les bactéries présentes dans la peau des personnes acnéiques. Il existe également une eau micellaire nettoyante qui nettoie et purifie la peau, un masque purifiant qui accélère la réparation des grains de peau et enfin une émulsion réparatrice qui contient également un extrait de Manuka (*Leptospermum scoparium*, myrtacées) qui est un régulateur de la flore sébacée, sa fleur contient une huile essentielle protectrice et antibactérienne

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité protectrice et apaisante, l'effet hydratant, la tolérance et l'hypo-allergénicité. Elle est réalisée sur quatre semaines chez trente sujets acnéiques (acné faible à modéré) âgés de 18 à 34 ans traités par trétinoïne et érythromycine sous forme de gels.

Ils sont répartis en deux groupes de quinze de façon randomisée :

- Un groupe utilise après la toilette, matin et soir, le gel nettoyant et l'émulsion apaisante.
- L'autre groupe n'a pas de produit d'accompagnement.

Elle se déroule sur 28 jours avec quatre visites d'évaluation. La tolérance a été évaluée à l'aide d'une échelle de scores à quatre niveaux : le niveau d'hydratation et la couleur de la peau à chaque visite, des photographies

standardisées au début et en fin de traitement et un questionnaire en fin d'étude sur l'acceptabilité des produits. Pendant la phase de traitement, la tolérance est évaluée sur l'érythème et la desquamation.

A J15 et J28 on observe une diminution significative de l'érythème et de la desquamation, une augmentation du niveau d'hydratation, une très légère diminution non significative de la colorimétrie pour le groupe sous traitement d'accompagnement.

On trouve une très bonne tolérance et une efficacité nettoyante (90% d'avis favorables) pour le gel nettoyant tandis que pour l'émulsion apaisante on observe une très bonne tolérance, une efficacité hydratante et apaisante (84% d'avis favorables).

Cette association permet de réduire en quatre semaines, par une application quotidienne, de façon très significative certains effets indésirables liés à la prise de traitements irritants. (21)

- La gamme Kéracnyl des laboratoires DUCRAY.

Ces produits renferment :

- De l'acide glycolique, des extraits de *S. repens* et du salicylate de zinc qui permettent de réguler les sécrétions sébacées, d'apaiser les signes d'irritations et de limiter la prolifération bactérienne.
- De la glycérine qui a un effet anti-desséchant.
- Des polyhydroxyacides avec l'acide glycolique, l'acide lactique et l'acide salicylique qui vont permettre de diminuer l'épaisseur de la couche cornée (action sur l'hyperkératinisation).

- Une association avec de l' α -bisabolol, du salicylate de zinc et du stéarylglycyrhétinate qui agissent comme anti-irritant.

On les retrouve sous forme d'un gel moussant désincrustant, nettoyant (grâce à sa base lavante douce sans savon) et hydratant qui n'agresse pas la peau ou d'une crème qui permet d'agir sur l'ensemble des facteurs impliqués dans les imperfections cutanées des peaux grasses. Elle s'applique sur une peau sèche et nettoyée.

De nombreux tests d'évaluation et une étude clinique rigoureuse ont montré des résultats d'efficacité et de tolérance très satisfaisants :

- De faibles picotements ont été signalés, ils sont dus aux A.H.A ; dans ce cas il faut espacer les applications pendant quelques jours.
- également une aggravation de l'acné dans les premiers jours de traitement qui se normalise ensuite.

Il est utilisé soit en monothérapie dans l'acné léger, soit en complément d'un traitement médicamenteux dans les acnés plus sévères. (54)

- Une autre gamme Sabal des laboratoires DUCRAY.

Cette gamme renferme :

- Du pidolate de mercure.
- Du pidolate de zinc pour son action anti-inflammatoire.
- Un extrait de *S. repens* pour son action sur les sécrétions de sébum.
- Du glycérol qui permet une bonne hydratation.

Elle se présente avec un gel nettoyant et une émulsion matifiante pour le visage.(54)

- Une formulation a été préparée par les laboratoires Medesta International basés en Italie.

Elle comprend :

- Une association d'acide laurique et d'extrait lipido-stérolique de *S. repens* qui vont s'opposer à l'action sur la production excessive de sébum par le follicule pilosébacé.
- Un extrait lipophile de *Krameria trianda* Ruiz qui rétablit la flore en prévenant la prolifération bactérienne (par exemple *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*) au niveau des lésions acnéiques et une action astringente due aux proanthocyanes qui ont été isolés dans sa racine.
- De l'acide-18-glycyrrhétique dans un phytosome et un extrait lipido-stérolique de *S. repens* pour leur action anti-inflammatoire.
- Un extrait de *Centella asiatica* (la fraction triterpénique) qui stimule la production de collagène et agit sur la cicatrisation des tissus.

Cette formulation s'effectue par voie topique.

Cette étude propose d'évaluer l'efficacité d'un traitement par voie topique contre l'acné dans un groupe de 30 volontaires (8 hommes et 22 femmes âgés de 24 à 62 ans) par un essai clinique de 90 jours. Les volontaires sont répartis en 2 groupes dont le premier reçoit le traitement topique ainsi qu'un placebo par voie orale et le second seulement le traitement topique.

Trois évaluations sont faites : avant le traitement, au milieu (à 7, 30 et 60 jours) et finale (90 jours) sur différents paramètres comme l'hydratation, la

perte d'eau transépidermale, l'érythème, la coloration et la quantité de sébum au niveau du visage.

Les résultats montrent une augmentation de l'hydratation de la couche cornée (entre 16 et 25%), une diminution de la perte d'eau transépidermale de 37,81%, pas de changement au niveau de l'érythème, une légère augmentation de la coloration de l'ordre de 0,5%. Par contre les valeurs de sébum ont nettement diminuées, de 30,92% avec un meilleur aspect de la peau. Il a été constaté au cours des essais des réactions de type érythèmes mais très légers et des sensations de brûlures qui ont disparu au fur et à mesure du traitement.

On parle de résultats satisfaisants permettant de souligner le rôle de ce produit à base de plantes dans le traitement de l'acné. (3)

1 – 3 – 2 – Dans les brevets

- Un brevet américain datant de mars 2003.

Cette invention renferme :

- Des extraits hydroalcooliques de *S. repens*.
- Des extraits d' *Urtica dioica*.

Ils permettent de réduire la production de sébum surtout au niveau du visage. On trouve ces deux extraits en quantité équivalente et en dose infime afin d'éviter certains effets indésirables.

On retrouve cette association dans des formulations différentes comme un gel, une crème, une lotion ou une solution

Une étude a été réalisée avec 12 volontaires (d'environ 23 ans) ayant une peau grasse surtout au niveau du front et du nez. Ils n'ont utilisé aucun cosmétique durant trois jours avant de débiter l'essai. Ils ont été randomisés en deux groupes dont l'un a été traité par de l'eau et une crème Neutrogéna et

l'autre groupe a reçu l'invention. Des contrôles sont effectués concernant les sécrétions de sébum toutes les deux heures pendant 8 heures. On observe une différence déjà significative au bout de 2 heures qui se maintient au bout de 4, 6 et 8 heures. Cette invention réduit le regraissage de la peau après son nettoyage qui se produit durant les deux premières heures suivant l'application. Une autre étude de 6 semaines a montré qu'avec 2 à 3 applications par jour pendant une semaine on réduit de façon significative la sécrétion de sébum pendant trois semaines. (38)

- Un autre brevet américain datant d'août 2003 a effectué des essais concernant une invention.

Elle renferme :

- Une association d'extrait lipido-stérolique de *S. repens* obtenu par extraction au CO₂ supercritique avec des produits qui aident la pénétration du principe actif.
- L'adapalène agit en ouvrant les comédons et les pores bouchés, il a également une action anti-inflammatoire.
- Le tazarotène diminue la prolifération des kératinocytes et normalise leur différenciation ce qui inhibe la formation des comédons et prévient les points noirs, il a également une composante anti-inflammatoire.
- La trétinoïne inhibe la formation des comédons, elle prévient la fermeture des pores. Elle est mise dans des micro-éponges et c'est sous cette forme qu'elle localise le follicule et relâche la trétinoïne de façon lente ce qui permet de diminuer les phénomènes d'irritation.
- Le rétinaldéhyde est moins irritant que la trétinoïne.

- Le rétinol aide à faire pénétrer l'extrait de *S. repens*.
- Mais aussi des kératinolytiques (acide salicylique, acide glycolique) qui permettent de déboucher les pores fermés à l'origine des comédons.

Cette invention se présente sous forme de solution alcoolique ou de gel pour les peaux grasses, sous forme de crème ou de lotion pour les peaux sèches ou moins grasses.

Le principe est de se laver le visage avec un savon doux puis d'appliquer cette invention sur les zones à traiter une à deux fois par jour suivant la tolérance de chaque sujet. Cette invention topique, renfermant 2 grammes d'extrait de *S. repens* et 98g d'excipients, offre une efficacité et une meilleure pénétration au niveau des follicules pileux et des glandes sébacées causant peu d'irritations et d'effets secondaires. On observe une amélioration au bout d'un mois mais il doit être prolongé au moins pendant quatre mois.

(26)

1 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de *S. repens*

Les patients acnéiques sécrètent une quantité anormale de sébum qui est sous la dépendance d'une quantité excessive de DHT.

Cet extrait permet de s'opposer à l'excès de production de sébum, en effet les actifs présents dans ce extrait se fixent sur les glandes sébacées et inhibent la 5 α -réductase. D'où une diminution du taux de DHT par ralentissement de l'hyperactivation de cette enzyme entraînant une réduction de l'hyperséborrhée.

Il agit également en inhibant la cyclooxygénase, enzyme impliquée dans l'inflammation locale et responsable du relargage des médiateurs de

l'inflammation. C'est par cette fonction que l'extrait va agir au niveau des follicules pilo-sébacés enflammés des personnes acnéiques.

2 – DANS LE TRAITEMENT DE L'HIRSUTISME

2 – 1 – Qu'est-ce que l'hirsutisme ? (32)

C'est une croissance anormale des poils chez la femme au niveau de zones sensibles aux androgènes (dessus des lèvres, menton, bas de l'abdomen et autour des seins). La croissance de ces poils disgracieux est surtout due à une stimulation excessive d'androgènes au niveau des follicules pileux.

Cette anomalie provient d'une augmentation de la conversion de la testostérone en DHT qui a lieu dans les tissus périphériques comme les follicules pileux.

C'est un excès d'androgènes qui sont synthétisés par les ovaires ou par des tumeurs.

2 – 2 – Traitements habituels

Quatre types de traitement :

2 – 2 – 1 – L'épilation (où on agit sur le poil en entier même les racines, on l'arrache) :

- A la cire qui contient de la colophane qui est allergisante
- Par épilation électrique qui détruit le bulbe pileux
- Par épilation électrolytique où on applique à la surface de la peau un courant électrique de faible intensité en présence d'une

solution électrolytique qui doit avoir imbibé le poil. La répétition de cette pratique peut affaiblir le poil.

2 – 2 – 2 – Le rasage (où on agit à la surface du poil) :

Par destruction avec des lames ou de façon électrique. Il favorise et accélère la repousse du poil.

Ces méthodes sont traumatiques pour la peau entraînant une inflammation des tissus et une lésion des capillaires et des vaisseaux périphériques.

2 – 2 – 3 – Les produits dépilatoires (détruisent le poil)

Ils permettent de cliver les ponts disulfures de la cystine ce qui déstructure la kératine entraînant une destruction du poil ou le rendant plus facile à enlever de façon mécanique.

Ils contiennent souvent un dérivé thiol

2 – 2 – 4 – Traitement médicamenteux :

Ils comprennent des agents anti-androgéniques mais il sont très rares.

2 – 3 – Utilisation d'extrait de *S. repens*

2 – 3 – 1 – Dans un brevet

Un brevet américain datant de décembre 2002 a effectué des essais sur :

- Des associations d'extraits lipido-stéroliques de *S. repens* effectués au CO₂ supercritique, d'extrait de graines de courge (*Cucurbita pepo*) et d'autres extraits de plantes.
- Une activité anti-inflammatoires avec les isobutylamides de *Zanthoxylum bungeanum*, les saponines de *Glycyrrhiza glabra* et d'*Aesculus hyppocastanum*.
- Une activité analgésique avec les isobutylamides de *Zanthoxylum bungeanum* (sin alatum).
- Une activité vasculo-protectrice avec les saponines de *Glycyrrhiza glabra* et de *Ruscus aculeatus*, les ginkgoflavones et les terpènes de *Ginkgo biloba*, les polyphénols de *Vitis vinifera*, les anthocyanosides de *Vaccinium myrtillus*.

Il s'agit d'une composition post-épilatoire qui se présente sous forme de lotion, lait, solution, émulsion, crème, pâte, gel ou mousse.

Une étude a été effectuée sur des femmes volontaires de 22 à 40 ans qui ont été réparties en 3 groupes : le premier a reçu la composition post-épilatoire selon l'invention, le deuxième a reçu la composition épilatoire selon l'invention et le troisième groupe a reçu une composition épilatoire quelconque. Cette invention doit être appliquée une à trois fois par jour en début de traitement puis on espacera les applications au fur et à mesure du traitement à une fois par jour en fonction des résultats obtenus.

Il est démontré qu'avec ce genre de préparation la repousse complète des poils ne s'effectuait pas avant trois semaines et la poursuite du traitement permet d'augmenter le délai de repousse complète du poil. Sans traitement, une repousse complète s'effectue en 2 à 3 semaines.(18)

l'hydroxylation sera catalysée par la 5α -réductase en DHT (accélération de la chute de cheveux). Ce métabolite est doté d'une activité androgénique importante qui lui permet d'agir sur les cellules de la papille dermique entraînant un raccourcissement de la phase anagène et donc un épuisement du follicule pileux.

Il existe également un autre facteur vasculaire qui est important pour la croissance et le développement du follicule pileux.

Un traitement idéal pour diminuer la chute de cheveux devrait posséder les qualités suivantes :

- Inhiber énergiquement la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone au niveau du follicule pileux en utilisant des transporteurs capables de faire traverser la barrière cutanée aux substances actives.
- Ne pas modifier l'équilibre hormonal général.
- Etre non toxique, ne pas provoquer d'effets secondaires et d'irritations.

L'alopécie androgénique est aggravée par un excès constant de sébum. Il existe une sensibilité particulière des glandes sébacées du cuir chevelu à la DHT qui amplifie la sécrétion.

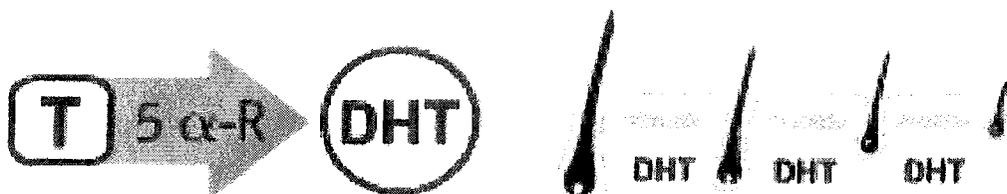


Figure 4 : Processus de l'alopécie androgénique (55)

3 – 2 – Traitements habituels

3 – 2 – 1 – Le Minoxidil® (49)

Il est indiqué dans la chute de cheveux modérée (alopécie androgénétique) de l'adulte (homme ou femme). Il favorise la pousse des cheveux et stabilise le phénomène de chute.

Il permet une vasodilatation qui entraîne une augmentation de la microcirculation locale et améliore l'apport de nutriments au niveau du bulbe capillaire.

Il est à usage local, agit en stimulant la croissance des kératinocytes in vitro et in vivo et la pousse des cheveux chez certaines personnes ayant une alopécie androgénétique. L'apparition de ce phénomène a lieu au minimum 4 mois après le début du traitement et varie en fonction des sujets. A l'arrêt du traitement, la repousse cesse et un retour à l'état initial est prévisible sous 3 à 4 mois.. Il existe une possibilité d'effets systémiques, de possibles réactions cutanées mineures, d'allergies et plus rarement de douleur thoracique et une modification de la pression artérielle et du pouls.

3 – 2 – 2 – Le finastéride (Propécia®) (49)

Il est indiqué dans les stades peu évolués de l'alopécie androgénétique chez l'homme, il stabilise ce processus chez l'homme âgé de 18 à 41 ans.

Il inhibe la 5 α réductase humaine de type 2 (présente dans les follicules pileux du cuir chevelu) avec une activité 100 fois plus importante que sur celle de type 1. Il bloque aussi la transformation périphérique de la testostérone en DHT. Chez les hommes présentant une alopécie de type masculine, le cuir chevelu des zones alopéciées contient des follicules pileux

miniaturisés et des taux élevés de DHT. Il inhibe un des processus responsable de la miniaturisation de ces follicules du cuir chevelu ce qui permet d'inverser le processus de calvitie. 3 à 6 mois de traitement sont nécessaires avec 1 prise par jour pour constater une stabilisation manifeste de la chute de cheveux. Il faut faire attention car il peut entraîner des troubles de la libido.

3 – 2 – 3 – D'autres traitements à base de vitamine E, B6, biotine, acide pantothénique et des acides aminés comme arginine, sérine et méthionine.

3 – 3 – Utilisation d'extrait de *S. repens*

3 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés

- Anastim® des laboratoires DUCRAY.

Il contient :

- Des extraits de *S. repens*.
- Du nicotinate de tocophérol qui est un stimulant spécifique des fonctions de croissance du cheveu et qui possède des effets vasodilatateurs et agit comme stimulateur de la microcirculation.
- Du RTH16 qui s'oppose au mécanisme intervenant dans la chute de cheveux et permet l'augmentation de la vascularisation de la racine du cheveu en stimulant la production du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui permet de développer le réseau vasculaire en phase anagène.

Il doit être utilisé trois fois par semaine en répartissant le produit raie par raie et en massant le cuir chevelu jusqu'à pénétration complète du produit.

- Chronostim® des laboratoires DUCRAY.

Il présente deux formules une pour le jour et l'autre pour la nuit :

- Celle du matin est à base d'extrait de *S. repens* enrichi en acide laurique qui inhibe l'activité enzymatique d'un des facteurs responsables de la chute du cheveu.
- La formule pour la nuit est enrichie en néoruscine. Sa meilleure perméabilité cutanée et son activité cellulaire intense permettent de stimuler la pousse du cheveu en favorisant la production de VEGF.

C'est un produit non gras qu'il faut utiliser 2 fois par an lors du changement de saison.

Il existe un rythme jour/nuit de l'activité enzymatique responsable de la chute des cheveux :

- Son taux est particulièrement intense le matin
- Le soir l'activité cellulaire et la perméabilité cutanée sont augmentées.

Avec 2 formulations différentes jour et nuit , il permet d'agir de façon synchrone avec le métabolisme biologique naturel du cuir chevelu. Il délivre chacun de ses actifs anti-chute au moment le plus opportun de la journée.(54)

- Un produit Norgil® des laboratoires NORGIL.

Il est à base :

- D'extraits de *Serenoa repens* dont l'activité essentielle est de réguler la 5 α -réductase qui est l'enzyme

responsable de la chute de cheveux, de *Thymus vulgaris*, de *Salvia officinalis*.

- D'éléments nutritifs comme les vitamines B5, B8 et du zinc.
- Des huiles essentielles qui aident à stimuler la pousse des cheveux et le nourrit.
- Des extraits de *S. repens*, d'*Urtica dioica* et de *Cucurbita pepo* qui agissent directement sur le bulbe pileux en régulant cette enzyme. La forte concentration d'actifs anti-chute rétablit l'équilibre du follicule pileux et prolonge le cycle de vie du cheveu.

Il existe sous forme de baume lavant et de lotion. Il s'applique 2 fois par semaine, en y ajoutant la lotion antichute et régulatrice de la 5 α -réductase à appliquer raie par raie, masser et laisser agir sans rincer. Le baume renforce l'action de la lotion et favorise l'augmentation de la densité capillaire.

L'étude clinique réalisée en double aveugle démontre que l'application quotidienne de la lotion permet de diminuer significativement la chute de cheveux. Il n'a pas été montré d'effets secondaires. (57)

- Une lotion capillaire Phytoaxil® des laboratoires PHYTOSOLBA.

Il est à base :

- De Phytoaxil qui est un régénérateur de la zone périlbulbaire.
- De glycoprotéines de *Solanum tuberosum* qui sont des facteurs de croissance.

- D'extraits de *S. repens* pour son action sur la 5 α -réductase.
- D'extraits de *Vitis vinifera* qui ont une action antiradicalaire , apaisante et antiseptique.

Cette lotion s'applique le matin quatre fois par semaine le premier mois puis deux fois par semaine les deux mois suivants, elle s'utilise après un shampoing sur des cheveux secs ou humides et il ne faut pas rincer.

- Un sérum stimulateur antichute sous forme d'ampoules Phytotrixil® des laboratoires PHYTOSOLBA.

Il renferme :

- Des extraits de *S. repens*, d'*Ylang Ylang* et de *Vitis vinifera* qui possèdent des propriétés apaisantes, séborégulatrices et antiradicalaires. Ils favorisent l'oxygénation du cuir chevelu et stimulent la croissance du bulbe pileux.

Il s'effectue par trois applications par semaine en phase intensive et deux applications par semaine en phase d'entretien. Il peut même être utilisé toute l'année en cas de chute de cheveux très persistante.

C'est le premier soin testé sur la chute de cheveux sévère ou persistante. Il permet une réduction significative de la chute de cheveux, une augmentation de la proportion de cheveux en phase de croissance s'accompagnant d'une augmentation du diamètre du cheveu et de la densité.

3 – 3 – 2 – Dans les brevets

- Un brevet américain d'octobre 1999.

Il montre une association :

- D'extraits de *Serenoa repens* (160 mg).
- D'extrait de *Pygeum africanum* (50 mg).
- D'extrait d'*Urtica dioica* (120 mg).
- Du zinc (10 mg).
- De la vitamine B6 (50 mg).
- Du thé vert (105 mg).

Cette invention agit sur la production de dihydrotestostérone au niveau du cuir chevelu en diminuant sa quantité par une action inhibitrice sur la 5 α -réductase permettant une diminution du taux de DHT au niveau capillaire et une normalisation du cycle de croissance du cheveu. Posologie de deux capsules.

L'amélioration n'est pas immédiate mais se constate quand l'observance du traitement est bonne au bout de quelques mois.(10)

- Un brevet américain de mai 2001.

Cette invention renferme :

- Une association d'extraits de *Serenoa repens* (en quantité plus importante) et de *Swertia* seuls ou associés avec d'autres agents.
- Des agents irritants, des agents connus pour leur effet revitalisant du cheveu, des agents nourrissants pour le cheveu (des vitamines), des antifongiques, des antimicrobiens, des agents anti-inflammatoires, des

stéroïdes, des dérivés lipidiques, des réfrigérants, des vasodilatateurs ainsi que du Minoxidil® ou du finastéride.

Cette composition est soit, à appliquer sous forme de lotion capillaire, de shampooing, de gel, de poudre, de mousse, de masque, de crème ou de pommade soit, à ingérer sous forme de comprimés, de capsules ou de suspension.

L'essai a été réalisé en utilisant tout d'abord chaque agent seul sans grand résultat mais les deux ensemble (avec une composition d'extrait de *S. repens* 7,5% et de *Swertia* 1%) entraînent une augmentation du poids du cheveu de 70%. Ces deux extraits agissent de façon synergique au niveau pharmacologique pour induire une repousse du cheveu.(16)

- Un brevet européen en mars 2002.

Une invention concernant une association :

- D'extraits de *Serenoa repens* (1/3), *Secale cereale* (1/3) et *Epilobium angustifolium* (1/3).
- D'extraits de *S. repens* (1/3), *Urtica dioica* (1/3) et *Cucurbita pepo* (1/3).
- On y ajoute un promoteur d'absorption qui augmente l'efficacité des composés inhibiteurs de la 5 α réductase en transportant les composants actifs au niveau des follicules pileux.

Ces deux associations ont un effet additif et synergique sur l'inhibition de la 5 α -réductase avec une tolérance locale excellente. Ils présentent une meilleure activité pharmacologique que les extraits pris séparément ce qui permet une diminution des doses et des risques de toxicité locale ou générale.

Une augmentation localisée des taux de testostérone stimule l'activité de synthèse, la croissance des cheveux et prolonge la durée de vie des follicules capillaires. Elle n'agit que sur les follicules pileux actifs (non atrophiés) afin de freiner la progression de l'alopecie. Cette innovation permet d'inhiber l'enzyme responsable de la formation de la DHT au niveau du cuir chevelu, de ne pas perturber l'équilibre hormonal général et de ne pas entraîner d'effets secondaires.

Une action synergique grâce à une lotion capillaire à appliquer deux fois par jour ou à un shampoing associé ou non un apport oral des éléments qui participent à la croissance des cellules folliculaires (des vitamines comme la vitamine B₅, la biotine et les β carotènes ; des acides aminés comme la L cystéine, la L cystine et la L méthionine ; des minéraux comme du zinc, du magnésium, du sélénium, du cuivre ou du fer).

Une étude clinique de 4 mois a été réalisée chez 60 volontaires sains de sexe masculin ayant un problème de chute de cheveux importante (plus de 20% de cheveux en phase télogène), ils sont répartis en 4 groupes :

- Le premier groupe reçoit une lotion avec un extrait de *S. repens* seul.
- Le deuxième groupe reçoit une lotion avec les 3 extraits *S. repens* (1/3), *U. dioica* (1/3) et *C. pepo* (1/3) sans promoteur d'absorption.
- Le troisième groupe reçoit la lotion avec les 3 extraits et le promoteur d'absorption.
- Le quatrième groupe reçoit la même chose que le groupe 3 auquel on ajoute un complément alimentaire renfermant de l'acétate de zinc, de la biotine (vit B₈) et du panthoténate de calcium (vit B₅).

Ils doivent mettre tous les soirs au coucher 1,5 à 2 ml de lotion en friction sans rinçage et une gélule le matin pour le groupe 4 pendant 120 jours.

- Pour le groupe 1, la lotion renfermant un seul extrait montre une très faible activité sur le pourcentage de cheveux en phase télogène, pas d'effet sur la densité capillaire et sur la vitesse de pousse.
- Pour le deuxième groupe avec les 3 extraits, on observe une diminution du pourcentage de cheveux en phase télogène.
- Pour le groupe 3 qui a reçu les 3 extraits avec un promoteur d'absorption, il est démontré une nette diminution du pourcentage de cheveux en phase télogène et une augmentation de la densité capillaire et de la vitesse de pousse du cheveu.
- Pour le dernier groupe, on constate que le complément alimentaire ne modifie pas l'effet de la lotion seule mais améliore la densité capillaire.

Aucun participant n'a fait état de démangeaisons ou d'irritations locales. Pas d'effets secondaires systémiques, indiquant la stabilité du taux sanguin de testostérone et l'absence de perturbations de l'équilibre hormonal général.

(43)

- Un brevet américain de mars 2003 a été établi.

Il concerne une association :

- D'extraits de *S. repens*.
- D'acétyl carnitine permettant de rétablir la fonction physiologique du follicule pileux. Une diminution de l'acétylcarnitine compromet le transport des acides gras

du cytosol jusqu'à l'intérieur de la mitochondrie. Elle est là pour agir de façon synergique avec le coenzyme Q₁₀ dans la revitalisation du follicule capillaire.

- De coenzyme Q₁₀ agit comme un antioxydant en restaurant la fonction oxydative. La métabolisation des follicules capillaires est réduite quand le taux de coenzyme Q₁₀ diminue car il est là pour augmenter l'activité des enzymes respiratoires ce qui est favorable à la formation du cheveu.
- Des agents pénétrants entraînant une amélioration de l'aspect du cheveu, une diminution de la perte de cheveux et de la production de sébum.
- On peut également associer un antimicrobien pour traiter l'inflammation associée à la perte du cheveu.

Sous forme de lotion, de crème, de spray, de gel ou de stick ou par voie orale. L'application doit se faire deux fois par jour ou plus suivant la sévérité et la nature de la perte de cheveux.

Il a été observé qu'il y avait une meilleure réponse sur des personnes dont l'alopecie durait depuis plus longtemps. (12, 13)

- Un brevet européen d'août 2003 a été déposé.

Cela concerne une invention associant :

- Des extraits de *S. repens*.
- Du nicotinate de tocophérol favorise l'irrigation sanguine de l'épiderme dans des applications topiques par un effet vasodilatateur d'où une accélération de la circulation

sanguine. Il possède également une action stimulatrice sur les cellules du follicule pileux.

- Du diguanosine tétraphosphate a un effet angiogène et un effet synergique sur les propriétés angiogéniques lorsqu'il est associé au nicotinate de tocophérol. Ces propriétés peuvent favoriser la croissance pileuse. Il permet également de régénérer le tissu cutané et protège le cuir chevelu des attaques radicalaires. (25)

3 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de *S. repens*

La testostérone arrive par voie sanguine au niveau des bulbes capillaires où elle va subir une transformation en DHT par la 5 α -réductase. Si la sensibilité des bulbes pileux à la testostérone est importante, la DHT accélère la phase de croissance du cheveu et raccourcit la durée du cycle capillaire. Cette sensibilité à la DHT n'existe que sur les follicules situés sur le sommet du crâne (sur le pourtour, les bulbes y sont insensibles).

Donc le but va être d'inhiber cette transformation de la testostérone en DHT en inhibant la 5 α réductase au niveau des follicules capillaires.

4 – DANS LE TRAITEMENT DES CHEVEUX GRAS

4 – 1 – Qu'est-ce que l'hyperséborrhée? (34, 51)

Tous nos cheveux comportent, annexés à leur racine, une glande sébacée qui produit une substance grasse appelée le sébum. Normalement il est produit en petite quantité et sert d'une part à gainer le cheveu et d'autre

part à protéger le cuir chevelu en s'opposant aux agressions qu'elles soient solaires, dues à des bactéries ou à des champignons microscopiques. C'est un phénomène physiologique qui se traduit par la fabrication puis l'excrétion de sébum. Quand cette dernière devient excessive, on observe l'apparition de cheveux gras c'est l'hyperséborrhée.

La séborrhée régresse chez la femme à l'âge adulte et peut reprendre à la ménopause.

Elle est due à un dérèglement du fonctionnement de la glande sébacée qui est la conséquence d'un dysfonctionnement endocrinien exacerbant la fonction séborrhéique. Elle peut être la conséquence de facteurs internes comme les médicaments et le stress ou de facteurs externes comme la pollution ou des traitements capillaires inadaptés.

De plus cet état d'hyperséborrhée permet un développement plus aisé et rapide de bactéries lipiphiles comme le *Pityrosporum ovale* qui sont douées d'activité enzymatique lipolytique. Elles entraînent une sécrétion de lipases et une hydrolyse des triglycérides du sébum. Certains acides gras libérés lors de cette hydrolyse ont la propriété d'être irritants d'où une inflammation et une hypertrophie de la glande sébacée avec un débit d'excrétion augmenté.

4 – 2 – Traitements habituels

Il existe à l'heure actuelle essentiellement des shampooings n'agissant qu'en surface : ce sont de simples nettoyeurs de la tige pileuse ce qui donne un aspect de cheveux propres mais sans action directe sur la glande sébacée.

Certains ont une action dégraissante trop importante provoquant un effet rebond par irritation et excitation de la glande sébacée augmentant sa sécrétion.

Le shampooing adapté se caractérisera par la nature des détergents choisis (comme les laurylsulfate ou lauryléther sulfate) autant que par les principes actifs qu'il peut éventuellement contenir.

Il faut associer à ce type de shampooing un lavage en douceur avec une eau tiède, ne pas frictionner afin de réguler la sécrétion de sébum, d'augmenter le délai de regraissage du cheveu (donc espacer les shampooings) et d'embellir la chevelure. On pourra alterner avec un shampooing plus doux à usage fréquent. Le shampooing traitant devra être maintenu en place durant 5 minutes pour que son action puisse se manifester.

4 – 2 – 1 – Une action asséchante

A base de soufre organique ou colloïdal et de ses dérivés afin de réguler la sécrétion sébacée.

4 – 2 – 2 – Une action astringente

A base d'extraits végétaux comme l'hamamélis, l'essence de cèdre ou l'huile de cade.

4 – 2 – 3 – Une action absorbante

Avec de l'argile qui absorbe les corps gras.

4 – 3 – Utilisation d'extrait de *S. repens*

4 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés

- Argéal® des laboratoires DUCRAY.

Il renferme :

- Du kaolin qui est une argile blanche ayant la propriété d'absorber le sébum excédentaire, de plus il est bactériostatique et anti-inflammatoire.
- Un extrait de *S. repens* agissant comme un anti-androgène et qui est séborégulateur.
- Une base lavante douce non sébogène.

Le shampoing crème prend au piège naturellement l'excès de sébum et l'empêche de migrer sur la tige pileaire. Ce produit est destiné à un usage fréquent voire quotidien, il faut l'appliquer à l'aide d'un embout et masser délicatement, observer 3 minutes de pose puis rincer et renouveler l'opération.

(54)

- Sabal® des laboratoires DUCRAY.

Il contient :

- Un extrait de *S. repens* qui a toujours un rôle séborégulateur car il agit directement au niveau de la glande sébacée.
- Du salicylate de zinc ayant une activité anti-inflammatoire et qui assainit le cuir chevelu.
- Egalement une base lavante douce non sébogène.

C'est un shampoing traitant antiséborrhéique qui normalise la production de sébum et retarde le regrainage des cheveux. Il faut l'utiliser deux fois par semaine pendant une durée de six semaines en respectant un temps de pose de 3 minutes. (54)

4 – 3 – 2 – Dans les brevets

Un brevet français datant de juillet 1995 a effectué des essais sur des produits renfermant :

- Un extrait de *S. repens* qui agit sur la 5 α -réductase. Il est riche en composés polycycliques qui ont une structure de type stérolique proche de celle de la DHT, ce qui induit une compétition chimique avec l'hormone responsable entraînant une diminution de l'activité de l'enzyme et par là de la sébogénèse. Par ailleurs cet extrait peut être enrichi en acides gras insaturés en C18 (famille des acides gras essentiels) comme l'acide octadécénoïque et l'acide linoléique qui lui confèrent des propriétés de transport et de pénétration transmembranaire intéressante pour la vectorisation.
- Du salicylate de zinc qui possède une action sur la composante inflammatoire induite par la séborrhée.

Cette association synergique permet à l'extrait de *S. repens* de voir son efficacité augmentée par le salicylate de zinc.

On parle d'un produit dermo-cosmétique utilisé pour une application topique. Les inventeurs utilisent des agents nettoyants tensioactifs qui ne présentent pas d'activité stimulatrice sur la sébogénèse. Ils ont essayé une formule de shampooing avec rinçage et une formule de lotion sans rinçage, celle-ci facilitant l'acheminement et la pénétration des principes actifs au niveau de la glande sébacée et augmentant leur rapidité d'action.

Ces essais ont montré qu'après six semaines de traitement, on constate une diminution importante de la séborrhée avec un retour à l'état dit

« normal ». Mais il est à noter qu'au bout de deux semaines une amélioration était déjà visible. (30)

4 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de *S. repens*

La testostérone est présente sous sa forme libre dans le sang et lorsqu'elle atteint le cytoplasme de la cellule sébacée elle se transforme en DHT sous l'action de la 5 α -réductase (ses 2 isoformes) qui est présente au niveau de la peau, des cheveux et des glandes sébacées. Celle-ci va entrer dans le noyau de la cellule, par l'intermédiaire des récepteurs à la DHT présents au niveau des sébocytes et des cheveux, où elle va stimuler l'ADN ce qui accélère la multiplication cellulaire. Donc l'extrait de *S. repens* va inhiber d'une part la 5 α réductase et d'autre part la fixation de la DHT sur ses récepteurs

5 – DANS LE TRAITEMENT DE LA DERMATITE SEBORRHEIQUE

5 – 1 – Qu'est-ce que la dermatite séborrhéique ? (51)

C'est une dermatose très fréquente de l'adulte, bénigne, chronique et non contagieuse qui se fait par poussées rythmées par le stress et la nervosité. Elle siège sur les zones les plus riches en glandes sébacées, elle semble consister en une réaction inflammatoire locale due à la présence de *Pityrosporum ovale* (à 85%) sur la peau.

On observe les signes cliniques suivants : des plaques rouges diffuses avec un contour mal délimité, une présence de squames grasses au niveau des zones grasses entraînant une inflammation, des démangeaisons et une desquamation.

On la retrouve surtout au niveau du cuir chevelu (où on observe un état pelliculaire intense) et à sa lisière, au niveau des sourcils et des ailes du nez.

5 – 2 – Traitements habituels

- par des dermocorticoïdes dans les poussées aiguës
- des antifongiques locaux pour éliminer la levure *Pityrosporum ovale* et enrayer l'engrenage
- des antiseptiques
- sur le cuir chevelu des lotions corticoïdes et des shampooings kératolytiques et/ou antifongiques.

5 – 3 – Utilisations d'extrait de *S. repens*

5 – 3 – 1 – Dans les produits commercialisés

Kelual DS® des laboratoires DUCRAY contient :

- Du kéluamid qui permet de disperser les squames.
- De l'acide glycolique qui est kératolytique.
- Du carbonate de guanidine qui est kératorégulateur.
- De l'extrait de *S. repens* pour son action contre l'excès de sébum.

On le trouve sous forme d'émulsion kératorégulatrice pour le visage. Elle a une activité anti-irritante et apaisante et permet d'éliminer les squames, les impuretés et les cellules mortes de l'épiderme.

Il faut l'appliquer matin et soir après une toilette douce avec un nettoyant adapté (pain surgras). (54)

5 – 3 – 2 – Dans les brevets

Un brevet américain de février 2003 a étudié une association :

- d'extraits de *S. repens* par CO₂ supercritique (50 mg)
- d'extrait standardisé de *Vitis vinifera* (25 mg), présent sous la forme d'un complexe phospholipidique, agit en inhibant la xanthine oxydase et en chélatant le fer et le cuivre ; inhibe les collagénases, les hyaluronidases, les élastases et les β glucuronidases ; protège les vaisseaux sanguins et les tissus des dangers provoqués par les enzymes protéolytiques dues aux UV et au stress oxydatif.
- de vitamines (comme la vitamine B (15 mg), E et C)
- des acides aminés (comme la L lysine, la L proline, la L hydroxyproline, la L leucine, la L isoleucine, la L méthionine (30 mg), la L cystéine (30 mg), la L cystine et la L histidine (30 mg)
- des oligo-éléments (comme du zinc (10 mg), du fer, du sélénium et du magnésium).

Ensemble ils exercent une action synergique tandis que pris séparément ils ont une action beaucoup plus lente.

Cette invention est proposée sous forme de capsules, de comprimés, de suspension ou sous forme liquide (élixir, sirop, émulsion).

Une étude clinique a été réalisée sur 40 sujets présentant une dermatite séborrhéique du cuir chevelu qui ont été randomisés en 2 groupes dont le premier reçoit 1 capsule par jour pendant 8 semaines et le deuxième reçoit un placebo. Le traitement avec les capsules montre une diminution de façon

significative du taux de sébum au niveau du cuir chevelu. Ce taux est encore diminué quand on lui associe une capsule par jour renfermant les vitamines et oligo-éléments précédemment cités. (19)

5 – 3 – 3 – Mécanisme d'action de l'extrait de *S. repens*

L'extrait va agir en inhibant la 5 α réductase responsable de l'excès de sébum et agit également en inhibant la cyclooxygénase qui est une enzyme impliquée dans l'inflammation locale et est responsable du relargage des médiateurs de l'inflammation importante dans la dermatite.

6 – DANS LE TRAITEMENT DE L'INCONTINENCE URINAIRE

6 – 1 – Qu'est-ce que l'incontinence urinaire ?(50)

C'est une perte involontaire d'urine. Ce symptôme fréquent touche surtout les femmes de plus de 65 ans.

On peut distinguer cinq grands types d'incontinence urinaire :

- L'incontinence d'effort survient à la toux, à la marche, lors du rire et en portant des charges lourdes. Elle est due à un mauvais fonctionnement de l'urètre et des sphincters, le plus souvent en raison d'une faiblesse des muscles du plancher pelvien.
- L'incontinence par impériosité (en dehors des efforts) s'accompagne de besoins urgents qui, lorsqu'ils ne sont pas assouvis à temps se transforment en fuites. Elle peut être due à une simple infection, à une anomalie du muscle vésical ou encore à l'anxiété, au vieillissement, à des lésions du système nerveux (AVC, maladie de Parkinson, sclérose en plaques).

- L'incontinence mixte : c'est l'association fréquente des deux cas précédents.
- L'incontinence par trop plein est due au blocage de l'urètre ou à la faiblesse de contraction de la vessie
- L'incontinence après chirurgie (complications d'une intervention) est une incontinence permanente où toute l'urine est évacuée par fuites.

On peut parler également de mégavessie idiopathique chez la femme qui est une augmentation pathologique de la capacité de la vessie. Elle présente des symptômes identiques à ceux de l'incontinence urinaire : pollakiurie, impériosité, dysurie avec ou sans reflux vésico-rénal bilatéral.

6 – 2 – Traitements habituels

- La rééducation consiste à améliorer le tonus musculaire du périnée, du sphincter et améliorer le contrôle vésical.
- Les traitements médicamenteux :
 - L'oxybutine permet de traiter les fuites par impériosité.
 - Les alpha bloquants renforcent le tonus du sphincter.
 - Les œstrogènes par voie vaginale sont souvent bénéfiques surtout après la ménopause.
- Le traitement chirurgical.
- Pour la mégavessie, le but du traitement est de diminuer la capacité vésicale, le résidu postmictionnel et la compliance, et d'augmenter la pression du détrusor.

6 – 3 – Utilisations d'extraits de *S. repens*

Il existe une association :

- d'extrait étheré des fruits de *S. repens* qui diminue la congestion de la vessie et de la prostate.
- d'extraits d'Echinacée (racines et rhizomes).

Cette association d'extraits de *S. repens* (65%) et d'*Echinacée* (35%) porte le nom d'Urgenin® (produit venant de Belgique).

Une étude clinique a été réalisée sur 30 femmes présentant une mégavessie idiopathique âgées de 25 à 76 ans. Elles sont réparties en 2 groupes :

- Un premier groupe renfermant 20 femmes vont être traitées pendant 77 jours par 78 à 104 mg d'extrait de *S. repens* et par 84 à 112 mg d'extrait d'*Echinacea* par jour.
- L'autre groupe de 10 femmes a reçu un placebo pendant 52 jours.

Différents résultats ont été trouvés :

- Pour le premier groupe il a été observé une diminution significative de la capacité vésicale (elle est passée de 853 ml à 619,5 ml), du résidu urinaire postmictionnel (passé de 271,8 ml à 68,4 ml), de la compliance à la miction, une augmentation de la pression vésicale et du flux maximum à la débitmétrie réelle (qui est passée de 11,92 à 18,5 ml/seconde).
- Pour l'autre groupe, aucune amélioration sous placebo, au contraire la pathologie se poursuit et s'aggrave même sensiblement.

Après traitement, sur les 20 qui ont été traitées, 10 sont continentes et les 10 autres ont récupéré des mictions à un rythme normal avec disparition de la pollakiurie et des phénomènes de dysurie.

Ce traitement est bien toléré, sans effets secondaires, ni troubles digestifs, ni modification du profil sanguin.

Après un an de traitement, 6 patientes ont arrêté le traitement et n'ont pas eu de récives. La capacité de la vessie régresse mais reste pourtant au-dessus de la normale ; la vidange vésicale se normalise.

Le mode d'action n'est pas clairement connu mais il semblerait que ces deux plantes agissent au niveau de la stimulation de la contraction de la fibre musculaire lisse du détrusor. Elles auraient une action favorisante sur l'influx en ion calcium et sa disponibilité au niveau de la cellule musculaire lisse du détrusor. On obtiendrait donc une amélioration de la vidange vésicale grâce à une meilleure contractilité du détrusor.(48)

7 – DANS LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES (11, 22, 27)

De nombreuses personnes font de la prévention en prenant des compléments alimentaires pour lutter contre différents symptômes. Ces compléments alimentaires se trouvent sous différentes formes et contiennent surtout des vitamines, des antioxydants et des plantes.

Les plantes utilisées sont associées pour améliorer la mémoire, l'énergie, le stress, pour stimuler les défenses immunitaires, améliorer les problèmes de prostate (dans le cas d'extraits de *S. repens*) et dans la prévention des cancers.. Cependant chaque extrait de plante est noyé dans un océan d'autres éléments, certains compléments alimentaires doivent renfermer presque 50 produits différents.

Je n'ai donc pas jugé nécessaire de s'attarder sur cette partie.

Il existe tout de même sur le marché une boisson utilisée en tant que complément alimentaire à base d'extraits aqueux de feuille d'ortie, de racine d'ortie, de fruit de *S. repens*, de cannelle et d'extrait de graines de courge. Elle agit comme protecteur des voies urinaires, pour des affections de la prostate et pour les troubles urinaires chez la femme comme les cystites et l'incontinence.

CONCLUSION

**TITRE : Nouvelles utilisations des extraits de *Serenoa repens* (Bartr.) Small.
(Arécacées)**

CONCLUSION

Serenoa repens (Palmier de Floride, *Sabal serrulata*) appartient à la famille des Arécacées et pousse essentiellement sur le continent américain. A l'automne mûrissent des fruits charnus qui restent attachés à la plante jusqu'en hiver. Ce sont ces fruits qui sont porteurs des activités biologiques. Ils proviennent dans la majorité des cas de cultures contrôlées, afin d'obtenir une reproductibilité de l'efficacité d'un lot à l'autre.

Par sa composition et ses différentes méthodes d'extraction, les extraits de *S. repens* sont déjà utilisés depuis une vingtaine d'années comme traitement phytothérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Leur efficacité et l'absence d'effets indésirables sont scientifiquement démontrés. Les extraits lipidostéroliques de *S. repens* des médicaments commercialisés en Europe, sont standardisés à 70 - 95% d'acides gras libres ou estérifiés et une fraction insaponifiable de 3%

Les extraits de *S. repens* exercent un effet anti-androgénique, anti-oedémateux et anti-phlogistique. L'effet anti-androgénique repose à la fois sur l'inhibition, de la 5 α -réductase et, de la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Les effets anti-oédémateux et anti-phlogistique sont liés à l'inhibition de la 5-lipooxygénase et de la cycloxygénase ; ces deux enzymes interviennent dans la formation des prostaglandines et des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique.

Mais il a été également démontré que cet extrait lipidostérolique, par le même mécanisme d'action, agissait sur d'autres tissus comme la vessie, la peau et les phanères.

Ceci a donc permis de mettre au point de nouvelles alternatives dans le traitement des cheveux gras, de l'acné et de l'alopecie androgénique et de l'hirsutisme. Ces nouveaux produits sont toujours constitués d'extraits de *Serenoa repens* associés à d'autres actifs . Ils sont à l'heure actuelle souvent assimilés à des produits adjuvants des traitements classiques afin d'en diminuer les doses et d'améliorer leurs effets indésirables.

Alors que des essais pharmacologiques tentent de montrer l'intérêt d'extraits de *S. repens* dans l'incontinence urinaire, à ce jour, il n'existe pas de spécialité reconnue revendiquant cette indication. Pourtant certains n'hésitent pas à utiliser les produits déjà commercialisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate pour traiter l'incontinence.

Au cours de toutes ces recherches, il a été constaté que l'extrait de *S. repens* est utilisé pour ses propriétés anti-androgénique et anti-inflammatoire comme médicament de hypertrophie bénigne de la prostate et qu'on le retrouve aujourd'hui en association dans les produits dermo-cosmétiques. De très nombreux brevets dans le domaine des compléments alimentaires revendiquent des allégations qui devront être prouvées.

On peut noter le même cas avec les extraits de *Gingko biloba* qui sont utilisés en tant que médicament comme vasodilatateur périphérique et veinotonique, et qui sont souvent aujourd'hui présents dans des produits de dermo-cosmétologie comme vasculo-protecteur notamment dans les problèmes de chute de cheveux afin de réactiver la microcirculation au niveau de la tige pileaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 janvier 2005

LE DOYEN

Pr R. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Pr AM. MARIOTTE

Mariotte

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. AZIZA R, PADIOLEAU MF. Bien dans ses cheveux. MMI Editions – Masson, Paris, 2000.
2. BARR E. (Israël). A composition for the treatment of androgenic alopecia and hirsutism, PCT Int. Appl. (1998).
3. BELTRAMI B, VASSALLO E, BERARDESCA E, BORRONI G. Antiinflammatory, antimicrobial, comedolytic effects of a topical plant complex treatment in acne vulgaris : a clinical trial. Journal of applied cosmetology, 2001, **19** : 11-20.
4. BENNET B, HICKLIN S. Uses of *Saw Palmetto* in Florida. Economic botany, 1998, **52** : 381-393.
5. BEZANGER BEAUQUESNE L, PINKAS M, TORCK M. Les plantes dans la thérapeutique moderne. Maloine, 2^{ème} édition révisée, Paris, 1986.
6. BOMBARDELLI E, MORAZZONI P. *Serenoa repens* (Bartram). J.K.Small. Fitoterapia, 1997, **68** : 99-113.
7. BRUNETON J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Tec & Doc, 3^{ème} édition revue et corrigée, Paris, 1999 : 163-165.
8. CARRERAS JO. Novel treatment with a hexane extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hypertrophy. Arch Esp de Urol, 1987, **40** : 310-313.

9. CHAVEZ ML. Saw Palmetto. Hosp Pharmacy, 1998, **33** : 1335-1361.
10. CHIZICK S, DELORSCIOR R. (Canada). Natural preparation for treatment of male pattern hair loss, U.S. (1999).
11. COSTELLO RB, LESER M, COATES PM. Dietary supplements for health maintenance and risk factor reduction. Handbook of Clinical Nutrition and Aging, 2004 : 127-189.
12. CRANDALL WT. Transdermal and oral treatment of androgenic alopecia, PCT Int. Appl. (1997).
13. CRANDALL WT. (U.S.A). Composition and method for topical treatment of androgenic alopecia, U.S. Pat. Appl. Publ. (2003).
14. CRASTES de PAULET A, DAMON M, LE DOUCEN C, MICHEL F. Activité anti-inflammatoire et anti-agrégante de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (ELSSR) sur les modèles 1/ Neutrophiles humains ; 2/ Plaquette humaine. Paris : Etude INSERM/PFM, 1992-1993.
15. CRISTONI A, DI PIERRO F, BOMBARDELLI E. Botanical derivatives for the prostate. Fitoterapia, 2000, **71** : S21-S28.
16. DASCALLU A. (Israël). Agent for inducing hair growth containing extracts of *saw palmetto* and *Swertia*, PCT Int. Appl. (2001).

17. DELFAU J. Les extraits lipido-stéroliques de *Serenoa repens* et *Prunus africana* dans le traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne. Thèse Pharmacie, Strasbourg, 2002.
18. DI PIERRO F. (Indena S.P.A., Italy). Cosmetic compositions containing antiandrogenic sterols with retarding action on the regrowth of superfluous hair, PCT Int. Appl. (2001).
19. DI PIERRO F. (Indena S.P.A., Italy). Oral compositions containing extracts of *Serenoa repens* and of *Vitis vinifera* for the treatment of scalp disorders, PCT Int. Appl. (2003).
20. DORVAULT. L'officine. 23^{ème} édition. Vigot, Paris, 1995.
21. DUTEIL L, QUEILLE-ROUSSEL C, MALIGNON M, ORTONNE JP. Evaluation de produits phytodermocosmétiques d'accompagnement pour traitements anti-acnéiques à base de trétinoïne. Nouvelles dermatologiques, 2004, **23** : 300-302.
22. EASTMAN R. Kit, system and method for preparing home-made nutritional food items, U.S. Pat. Appl. Publ. (2003).
23. EQUOY D. *Serenoa repens* et Permixon. Thèse Pharmacie, Besançon, 1995.
24. E/S/C/O/P. Monographs. Thienne Verlay, Stuttgart, 2003.

- 25.FORT-LACOSTE L, JEANJEAN M. Combination of diguanosine tetraphosphate and nicotinic derivates for the treatment of capillary disorders, Eur. Pat. Appl. (2003).
- 26.GOODMAN DS. (U.S.A.). Topical preparation for treating acne and hirsutism, U.S. Pat. Appl. Publ. (2003).
- 27.GREEN, LONNY S. (U.S.A.). Food supplement formulation, U.S. (2003).
- 28.HATINGUAIS P, BELLE R, BASSO Y, RIBET JP, BAUER M, POUSSET JL. Composition de l'extrait hexanique de fruits de *Serenoa repens* Bartram. Trav Soc Pharm Montpellier, 1981, **41** : 253-262.
- 29.HENDERSON (A.). A review of pollinisation in the Palmae, Botan. Rev., 1986, **52** : 221-259.
- 30.JEANJEAN M, NAVARRO, R. Cosmetic compositions containing *Serenoa repens* extracts and zinc salicylate for the treatment of seborrhoea, Fr. Demande (1997).
- 31.JOMMI G, VEROTTA L, GARIBOLDI P, GABETTA B. Constituents of the lipophilic extract of the fruits of *Serenoa repens* (BART.) SMALL. Gazzetta Chimica Italiana, 1988, **118** : 823-826.
- 32.KUTTENN F, BRICAIRE C. L'hirsutisme. Flammarion, Paris, 1988.

- 33.MABBERLEY D.J. The plant book. Cambridge University Press, 1993 : 425-426.
- 34.MARTINI MC. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétique. Tec&Doc, Paris, 2003.
- 35.MEADOWS A, CUPP MJ. Saw Palmetto. Toxicology and clinical Pharmacology of Herbal Products. Humana Press, New Jersey, 2000 : 133-139.
- 36.NEUZIL E, COUSSE H. Le palmier-scie *Serenoa repens*. Aspects botaniques et chimiques. Bull Soc Pharm Bordeaux, 1993, **132** : 121-141.
- 37.NEUZIL E, COUSSE H. Le palmier-scie *Serenoa repens*. Aspects pharmacologiques. Utilisation thérapeutique actuelle. Bull Soc Pharm Bordeaux, 1993, **132** : 142-163.
- 38.NIAZI S. Method and composition for reducing sebum secretion in mammals, U.S. Pat. Appl. Publ. (2003).
- 39.PHARMACOPEE EUROPENNE, 4ème edition. 2002. Adendum 4.3.
- 40.PLOSKER G.L, BROGDEN R.N. *Serenoa repens* (Permixon®). A review of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in Benign Prostatic Hyperplasia. Drugs and Aging, 1996, **9** : 379-395.

41. PRAGER N, BICKETT K, FRENCH N, MARCOVICI G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *Journal of alternative and complementary medicine*, New-York, 2002, **8** : 143-152.
42. SHIMADA H, TYLER VE, McLAUGHLIN JL. Biologically Active Acylglycerides from the Berries of *Saw Palmetto* (*Serenoa repens*). *J. Nat. Prod.*, 1997, **60** : 417-418.
43. SHRIVASTAVA R. Synergetic combinations based on plants for treating hair loss, *PCT Int. Appl.* (2002).
44. SINCLAIR RD, MALLARI RS, TATE B. Sensitization to *Saw palmetto* and minoxidil in separate topical extemporaneous treatments for androgenetic alopecia. *Australasian journal of dermatology*, 2002, **43** : 311-312.
45. STENGER A, TARAYRE JP, CARILLA P, et al. Etude pharmacologique et biochimique de l'extrait hexanique de *Serenoa repens* Bartram. *Gaz Med France*, 1982, **89** : 2041-2048.
46. SULTAN C, TERRZA A, DE VILIER C, BRILEY M, LOIRE C, DESCOMPS B. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens*. *J. Steroid. Biochem.*, 1984, **20** : 515-519.

47. TARAYRE JP, DELHON A, LAURESSERGUES H, et al. Action anti-oédémateuse d'un extrait hexanique de drupes de *Serenoa repens* Bartram. Ann Pharm Franç, 1983, **41** : 559-570.
48. TIMMERMANS L.M.J, TIMMERMANS L.G.J.Jr. Mesure de l'activité des extraits d'*Echinaceae* et de *Sabal* dans le traitement des mégavessies idiopathiques chez la femme. Acta Urologica Belgia, 1990, **58** : 43-59.
49. VIDAL. 80^{ème} édition. Editions du Vidal. Paris. 2004.
50. VILLET R. Incontinence urinaire d'effort chez la femme. Masson, Paris, 2000.
51. WALLACH D. Guide pratique de dermatologie. MMI Masson, Paris, 2003.
52. WICHTL M, ANTON R. Plantes thérapeutiques. Tec & Doc, 2^{ème} édition, Paris, 2003.

PAGES WEB CONSULTEES

53. www.archimex.com

54. www.dermaweb.com

55. www.magistralbiotech.com

56. www.naturaledatabase.com

57. www.norgil.com

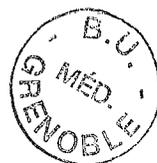
58. www.pheur.org

59. www.plantesystem.com/CO2.htm

60. www.reseaproteus.net

61. www.sabate.com

62. www.sawpalmetto.com





Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



DAUNAY Séverine

**NOUVELLES UTILISATIONS DES EXTRAITS DE *SERENOA
REPENS* (BARTR.) SMALL (ARECACEES)**

RESUME :

Serenoa repens (Bartr.) Small appartient à la famille des arécacées et pousse surtout sur le continent américain. Ses fruits sont porteurs des activités biologiques.

Cet extrait lipido-stérolique de *S. repens* est utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Mais au cours de recherches, les méthodes d'extractions ont changé et les extraits deviennent de plus en plus polaires.

Ce sont les effets anti-androgénique et anti-inflammatoire qui sont recherchés dans les nouvelles utilisations notamment sur des tissus comme la vessie, la peau et les phanères.

Pourtant malgré tout *S. repens* est très rarement utilisé seul dans ces nouvelles utilisations. Il est associé à différents produits afin d'obtenir une action synergique. Le but étant d'en diminuer les doses afin de réduire les risques d'effets indésirables.

MOTS-CLES :

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| - <i>Serenoa repens</i> | - Hirsutisme |
| - <i>Sabal serrulata</i> | - Alopécie androgénique |
| - Arécacées | - Cheveux gras |
| - Extraits | - Dermatite séborrhéique |
| - Acné | - Mégavessie |

JURY :

Madame le Professeur Anne-Marie MARIOTTE
Monsieur le Professeur associé Bernard CHAMPON
Monsieur le Docteur en pharmacie Yves RANC

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Séverine DAUNAY
8 chemin du mollard
73200 ALBERTVILLE