AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

2ème exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER Grenoble I - Sciences Technologique Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1991 N° D'ORDRE 7050

TITRE DE LA THESE

LA RACINE D'ORTIE
URTICA DIOICA L (URTICACEES)

INTERET DANS LE TRAITEMENT DE L'ADENOME PROSTATIQUE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par
Mademoiselle : **BOCQUET Nathalie**
[Données à caractère personnel]

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

Cette thèse sera soutenue publiquement le 12 décembre 1991

Devant Madame le Professeur **A-M MARIOTTE**, Président du Jury
Monsieur **J-M BRUNET** - Pharmacien
Madame **B. ZAOUI** - Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE Joseph FOURIER **Grenoble I - Sciences Technologique Médecine**

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1991 N° D'ORDRE :

TITRE DE LA THESE

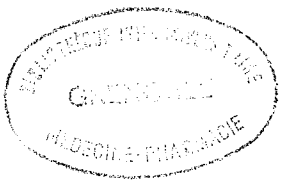
LA RACINE D'ORTIE
URTICA DIOICA L (URTICACEES)

INTERET DANS LE TRAITEMENT DE L'ADENOME PROSTATIQUE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par
Mademoiselle : **BOCQUET Nathalie**
[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 12 décembre 1991

Devant Madame le Professeur **A-M MARIOTTE**, Président du Jury
Monsieur **J-M BRUNET** - Pharmacien
Madame **B. ZAOUI** - Docteur en Pharmacie



SOMMAIRE

Pages

REMERCIEMENTS 7

INTRODUCTION 11

ETUDE BOTANIQUE 14

1. Place dans la systématique 15
- 1.1. Taxonomie 15
- 1.2. Les Dicotylédones 15
- 1.3. Les Apétales 16
- 1.4. Les Urticales 16
- 1.5. Les Urticacées 17
- 1.6. Les Urticées ou Urérées 17
- 1.7. Les Urtica 17

2. Description de l'espèce 21
- 2.1. La tige 21
- 2.2. Le rhizome 21
- 2.3. La feuille 21
  - 2.3.1. Description anatomique 24
  - 2.3.2. Description des poils 24
    - 2.3.2.1. Poils urticants 24
    - 2.3.2.2. Poils tecteurs raides 24
    - 2.3.2.3. Poils glanduleux
- 2.4. Les inflorescences 24
- 2.5. Le fruit 27

3. Habitat 29

4. Comparaison Urtica Dioïca et Urtica urens 30

ETUDE CHIMIQUE 31

1. Introduction 32

2. Les coumarines 33
2.1. Structure 33
2.2. Extraction 33
2.3. Identification 33
2.3.1. CCM 33
2.3.2. CLHP 35
2.4. Détermination de structure 35
2.5. Conclusion 36

3. Les stérols 37
3.1. Structure 37
3.2. Extraction 37
3.2.1. Extraction du ß sitostérol libre et glycosylé 37
3.2.1.1. Identification 37
3.2.1.2. Détermination de structure 37
3.2.2. Extraction des autres stérols 39
3.2.2.1. Séparation et identification 39
3.2.2.2. Détermination de structure 39

4. Les phénols et phénylpropanoïdes 43
4.1. Structure 43
4.2. Extraction 43
4.3. Séparation et identification 45
4.4. Conclusion 445

5. Les glucosides lignanes 46
5.1. Structure 46
5.2. Extraction 48
5.3. Séparation et identification 48
5.4. Détermination de structure 48
5.4. Conclusion 48

6. Les lectines 49
6.1. Structure 49
6.2. Intérêt des lectines 50
6.2.1. Propriété d'agglutination 50
6.2.2. Propriété antivirale 50
6.2.4. Activité mitogénique 50

7. Les polysaccharides 51
7.1. Extraction 51

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE 53

1. Anatomie 54
1.1. Aspect 54
1.2. Constitution anatomique 56
1.3. Rapports 56
1.3.1. Intrinsèques 56
1.3.2. Extrinsèques 57

2. Physiologie 59
2.1. Rôle anatomique 59
2.2. Rôle physiologique 59
2.2.1. Prostate et miction 59
2.2.2. Prostate et éjaculation 60
2.2.3. Le liquide prostatique 60

3. Métabolisme de la testostérone 61
3.1. Caractéristique d'une hormone biologiquement active 61
3.2. Métabolisme des androgènes 61
3.2.1. 5 α-réductase 61
3.2.2. 3 cétoréductase 63
3.2.3. 17 ß-hydrosystéroïde déshydrogénase 63

4. Hormonodépendance de la prostate 64
4.1. Action des androgènes dans le tissu prostatique 64
4.2. Mécanisme d'action 64

5. L'adénofibromyome de la prostate 65
5.1. Anatomie 65
5.2. Clinique 65
5.3. Complications 67

ETUDE PHARMACOLOGIQUE 68

A - ACTIVITE SUR L'ADENOME PROSTATIQUE 69
1. Etude chez le chien 69
2. Etude sur culture de cellules de l'HBP 69
3. Effet sur les récepteurs hormonaux 69
4. Etude pharmacocinétique 70
4.1. In vitro 70
4.2. Chez l'homme 70
4.2.1. Méthode 70
4.2.2. Résultat 71

B - AUTRES ACTIVITES 72
1. Antioedémateuse 72
2. Relaxant 72

ETUDE CLINIQUE 73

1. Etude clinique de BAZOTON^{R} 73
1.1. Première étude histologique 73
1.1.1. Méthode 73
1.1.2. Résultat 73

1.2. Deuxième étude histologique 75
1.2.1. Méthode 75
1.2.2. Résultat 75

1.3. Premier essai clinique 77
1.3.1. Méthode 77
1.3.2. Résultat 77

1.4. Deuxième essai clinique 79
1.4.1. Méthode 79
1.4.2. Résultat 80

2. Etude clinique : ERU Versus Tadenan 81
2.1. Première étude 81
2.1.1. Méthode 81
2.1.2. Résultat 82

2.2. Deuxième étude 86
2.2.1. Méthode 86
2.2.2. Résultat 86
2.3.2. Comparaison de son efficacité 86

3. Etude clinique : ERU versus placebo 88
3.1. Première étude 88
3.1.1. Méthode 88
3.1.2. Résultat 89
3.1.2.1. Débimétrie 89
3.1.2.2. Quantité d'urine résiduelle 89

3.2. Deuxième étude 91
3.2.1. Méthode 91
3.2.2. Résultat 91

UTILISATION 93

CONCLUSION 95

BIBLIOGRAPHIE 98

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur ***MARIOTTE,***
qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Je la remercie pour l'aide et
la stimulation qu'elle m'a apportée
afin de réaliser ce travail.

A Monsieur ***BRUNET,*** *Pharmacien,*
qui a bien voulu juger ce travail
et que je remercie pour sa présence.

A Madame ***ZAOUI,***
Docteur en pharmacie
qui a accepté avec beaucoup
de spontanéité de faire partie
de mon jury.

A mes parents

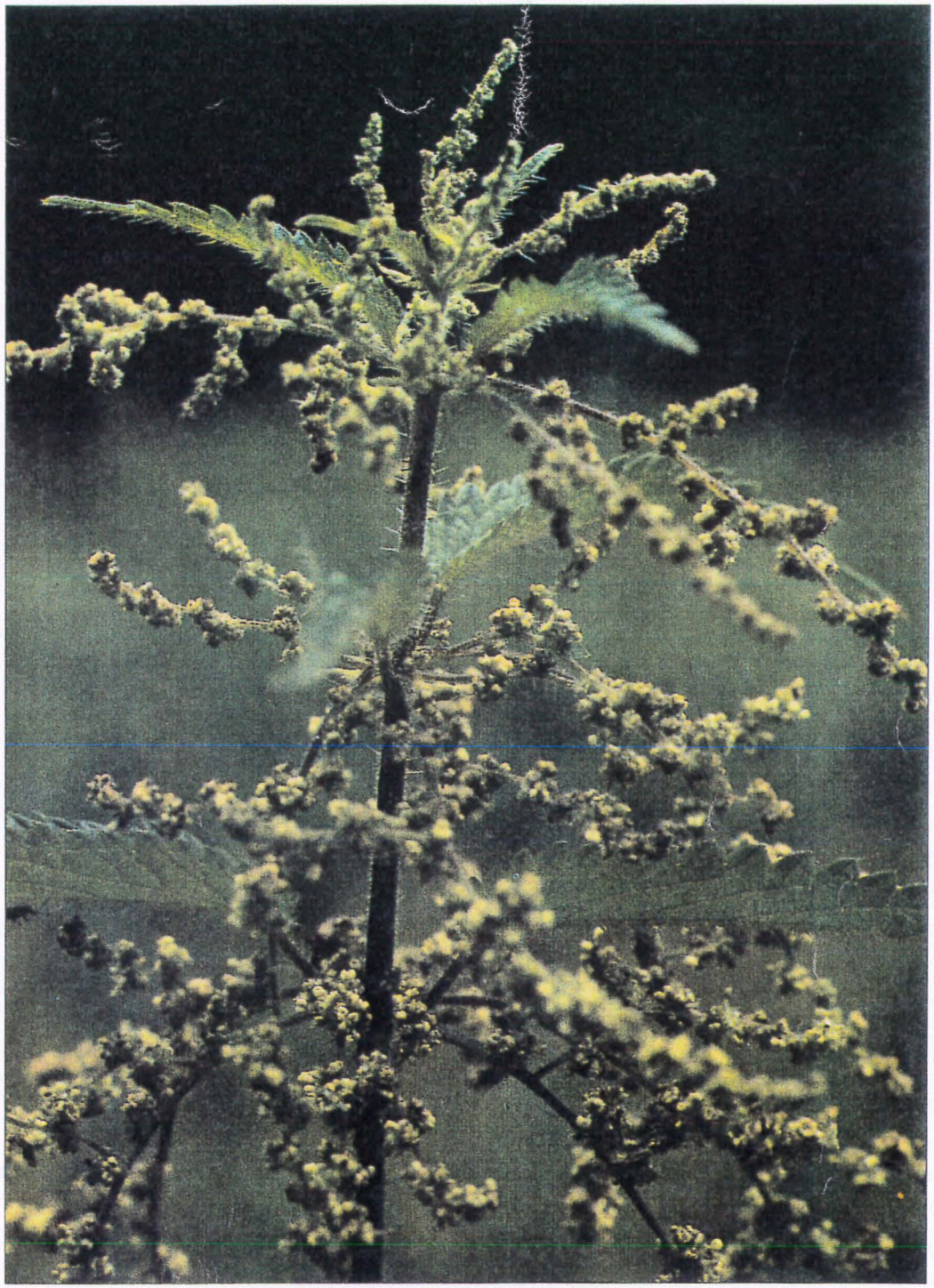
En témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour.

A mes soeurs

A toute ma famille

A mes amis.

A Stéphan.



ORTIE

Urtica dioica L. *Urticacées*

INTRODUCTION

L'ortie est connue depuis l'antiquité. Discoride, qui en distinguait deux espèces, Urtica dioïca et Urtica urens considérait les graines comme aphrodisiaques et expectorantes et les feuilles comme diurétiques, laxatives, emménagogues (5).

Au Moyen-âge, l'ortie est considérée comme une panacée : elle est préconisée contre l'angine, les crachements de sang, la maladie de la rate, le cancer, les maux de tête ; les graines sont employées contre les maladies de reins et de poitrine ; le suc frais contre les douleurs articulaires et les plaies enflammées ; la racine contre les tumeurs ganglionnaires et les saignements de nez.

Au XVI^{e} et XVII^{e} siècles, l'ortie continue d'être utilisée contre les hémorragies et les hémoptysies (24).

Au début du XIX^{e} siècle, elle tombe dans l'oubli, puis quelques médecins, dont CAZIN rappellent ses propriétés anti-hémorragiques (37).

Au XX^{e} siècle, les auteurs se sont surtout intéressés aux parties aériennes de l'ortie. De nombreuses publications décrivent une composition chimique variée en acides organiques, en vitamines, en éléments minéraux, en pigments, etc... (7-27-55).

Les chercheurs de ce siècle tentent, par des études réalisées sur l'animal, de prouver pharmacologiquement les utilisations antérieures (53) : des actions au niveau du système cardiovasculaire (11-34) et du système nerveux central (10) ainsi que des actions : cholérétique (33), diurétique (7-29), hypoglycémiante (39-51), myorelaxante utérine (9), anticonceptionnelle (48).

De nos jours, l'ortie est toujours utilisée en phytothérapie mais ses indications sont plus restreintes.

Dans l'Avis aux Fabricants 90-22 bis de 1990 (38) concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plante, le ministère des affaires sociales et de la solidarité répertorie - les parties aériennes avec comme indications : Code 23-24 : Traditionnellement utilisé en cas d'acné modéré, en usage local et interne,

Code 131-132 : Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douleurs mineures,

- et les racines avec comme indication : Code 151 : Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau,

Code 155 : Traditionnellement utilisé comme adjuvant dans les troubles de miction d'origine prostatique.

Les études réalisées jusqu'alors concernent peu cette dernière indication.

Cette thèse étudie et rassemble les différents travaux scientifiques traitant des études chimiques, pharmacologiques et cliniques de la racine d'ortie.

ETUDE BOTANIQUE

1. PLACE DANS LA SYSTEMATIQUE

1.1. Taxonomie

Il existe schématiquement deux types de classification :

- les classifications dites classiques : artificielles ou naturelles,
- les classifications modernes ou phylogénétiques.

Nous devons à LINNE (XVIIIe) la classification artificielle fondée sur la constitution de l'androcée. Cet auteur a introduit la notion d'espèce caractérisée par la morphologie de la plante à la base de toutes classifications qui ont suivi.

Les notions de genre, tribu, famille, ordre, classe et embranchement sont apparues avec un nouveau type de classification : la classification naturelle qui regroupent les plantes selon des caractères choisis arbitrairement et subordonnés les uns aux autres.

Ainsi est la classification d'Urtica dioïca.

Espèce	:	Dioïca
Genre	:	Urtica
Tribu	:	Urérées ou Urticées
Famille	:	Urticacées
Ordre	:	Urticales
Sous-classe	:	Apétales
Classe	:	Dicotylédones.

Les classifications modernes végétales sont nées des concepts sur l'évolution des espèces (DARWIN, LAMARK).

Des types primitifs ont subi une série de mutations successives à l'origine des espèces connues aujourd'hui.

Les botanistes ont donc dû, pour établir ce nouveau type de systématique, utiliser les données paléontologiques dont ils disposaient.

1.2. Les Dicotylédones (17)

Le proembryon subit un arrêt momentané de sa croissance terminale et donne naissance à 2 cotylédons.

Lors de la germination, les cotylédons sont presque toujours portés au-dessus du sol.

Ils se transforment souvent en feuilles chlorophylliennes.

1.3. Les Apétales (17)

Cette sous classe est caractérisée par la réduction du périanthe à un seul verticille que l'on considère comme étant formé de sépales, même si les pièces en sont pétaloïdes.

1.4. Les Urticales (17-19)

Cet ordre est divisé en 4 familles, considérées souvent comme de simples tribus d'une famille. On les distingue d'après des caractères tirés de la présence de Latex, de la direction des filets des étamines (droits ou incurvés), du nombre de carpelles, de la forme de l'ovule et de la nature du fruit.

Ce sont :

- les Ulmacées,
- les Urticacées,
- les Cannabinacées,
- les Moracées.

Ce sont des plantes herbacées ou arbres à feuilles isolées, opposées ou stipulées.

Les inflorescences sont en cyme.

Les fleurs sont unisexuées et ne produisent pas de nectar, sont anémogames.

Le périanthe est réduit à un verticille de 4-5 pièces auxquelles sont superposées les étamines, en nombre isomère.

Le gynécée est uni ou bicarpellé mais est, en définitif, uniloculaire et uniovulé.

Les fruits sont des akènes ou des drupes, parfois réunis en syncarpes.

Les urticales présentent fréquemment des concrétions épidermiques de carbonate de calcium ou cystolithes.

La pollinisation est habituellement anémophile.

1.5. Les Urticacées (17)

Ce sont des plantes généralement herbacées, dépourvues de latex.

Les fleurs sont ordinairement unisexuées avec 4 sépales jaunâtres ou verdâtres et 4 étamines épisépales, courbées dans le bouton floral, un carpelle terminé par un pinceau de stigmates et renfermant, porté par un placenta basilaire, un ovule orthotrope dressé. Le fruit est presque toujours un akène.

Les urticacées ont des cystolithes, des fibres péricycliques peu lignifiées et parfois des poils urticants.

Cette famille comprend 50 genres et environ 700 espèces (23).

On distingue différentes tribus qui varient en nombre selon les auteurs (19).

- Urérées ou Urticées
- Boehmériées
- Pariétariées

Hegnauer dans son ouvrage sur la chimiotaxonomie des urticacées (30) rattache deux autres tribus

- Procrideae
- Forskohleae

1.6. Les urérées (19) ou Urticées (30)

Dans cette tribu les feuilles et les tiges sont couvertes de poils urticants. On distingue 10 genres dont les principaux sont :

- Girardinia
- Laportea
- Urera
- Urtica

1.7. Urtica (5-17-52)

Ce mot, ancien nom de l'antiquité, vient du latin URERE = Brûler, et a donné le français ortie.

Les orties sont des mauvaises herbes indigènes, à feuilles opposées, dentées, sur une tige quadrangulaire, munie de poils urticants, effilés, unicellulaires, de forme conique, surmontant un massif pluricellulaire.

Les fleurs mâles ont 4 sépales égaux et 4 étamines.

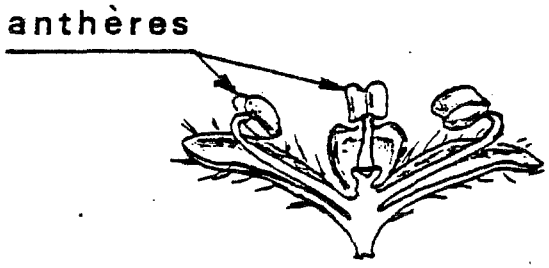
Les fleurs femelles ont 4 sépales dont 2 externes sont plus petits et 1 carpelle. Les fleurs petites et verdâtres donneront naissance à un fruit sec, l'akène (Planche n° 1).

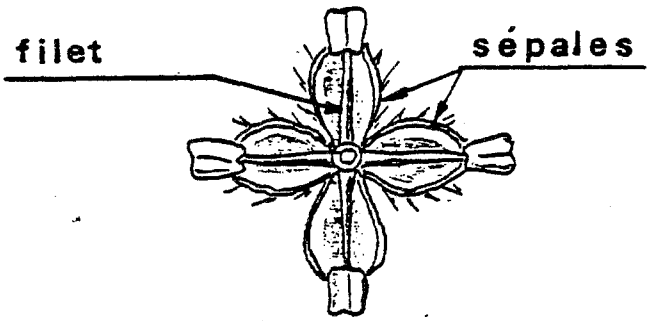
Le genre urtica comprend une trentaine d'espèces dont 5 en France.

- Urtica dioïca
- Urtica urens
- Urtica membranacea ou Dubia
- Urtica pilulifera ou ortie Romaine
- Urtica atrovirens ou Grandidendata

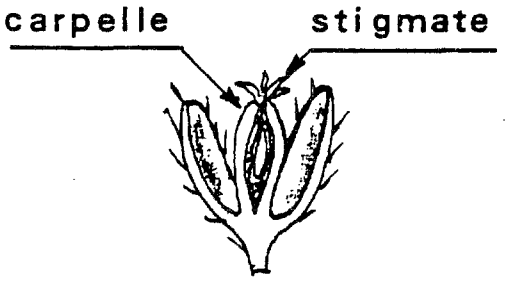
(Planche n° 2)

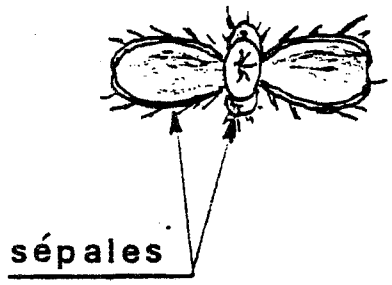
FLEUR MALE



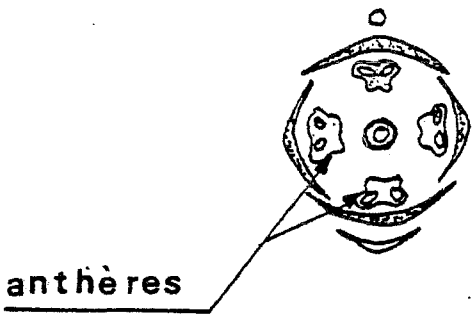


FLEUR FEMELLE

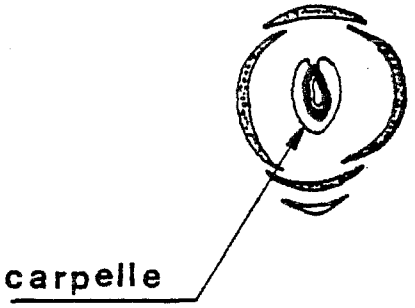




DIAGRAMMES

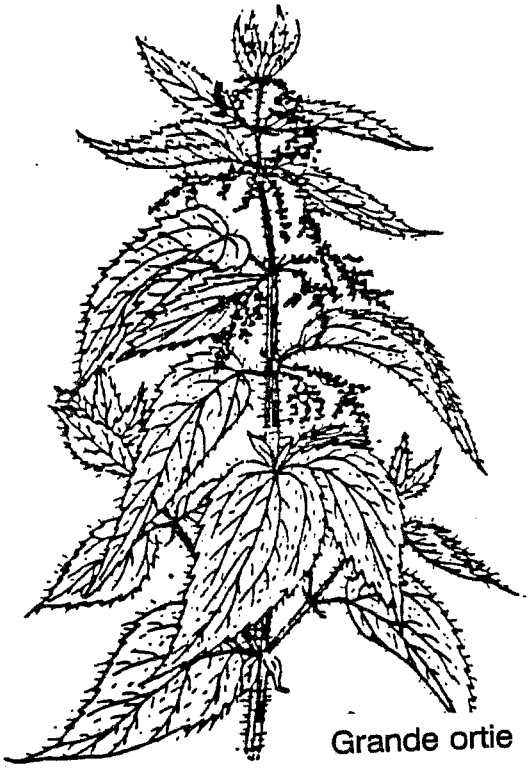


Mâle ♂

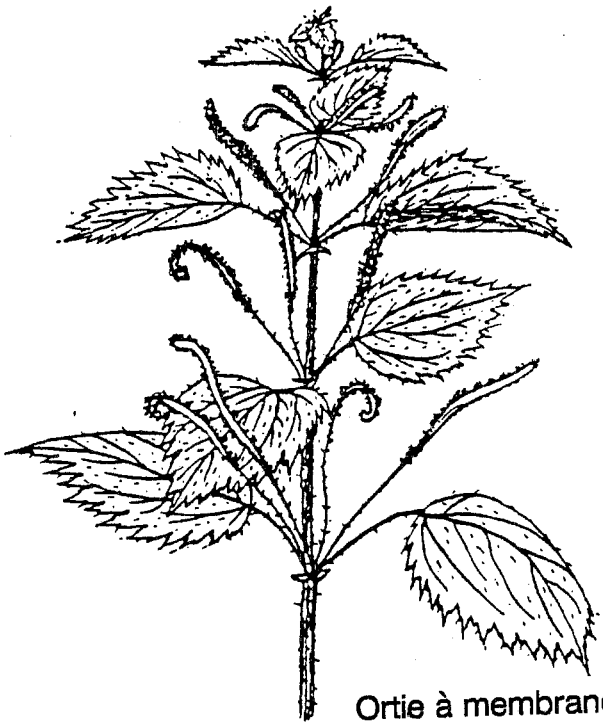


Femelle ♀

PLANCHE N°1 (44)



Grande ortie



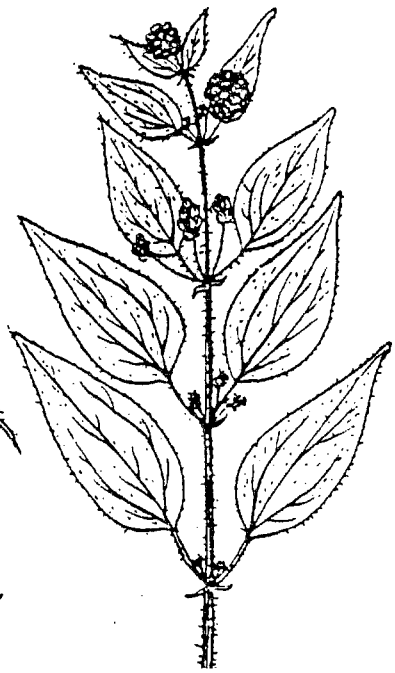
Ortie à membranes



Petite ortie



Ortie romaine



Ortie de Dodart

PLANCHE N°2 (21)

2. DESCRIPTION DE L'ESPECE : URTICA DIOICA (5)

Son nom : URTICA DIOICA L
Synonyme : URTICA MAJOR KANITZ

Noms vernaculaires :

Français	Grande ortie
	Ortie commune
	Ortie dioïque
Anglais	Stinging nettle
	Common nettle
Allemand	Grösse Brennessel
Espagnol	Ortiga mayor
Italien	Ortica Maschia

Urtica dioïca L est une plante vivace d'une couleur vert-sombre, entièrement hérissée de poils (Planche n°3)
Elle mesure 30 à 150 cm pouvant atteindre 250 cm.
Elle est présente à une altitude de 0 à 2500 m.
Elle prolifère sur les sols riches en humus, indicateur d'azote et d'humidité

2.1. La Tige souterraine est rampante, ramifiée et donne naissance à une tige robuste, dressée à ascendante, quadrangulaire pouvant atteindre 1m 20 de hauteur.

2.2. Le Rhizome est ramifié et ligneux (Planche n° 4) (60).
Ce sont des morceaux irréguliers, tordus de 5 mm d'épaisseur, brun gris, avec des fibres allongées.
En coupe, elle est creuse et la surface est blanche.
Au niveau de la cassure on observe des fibres.
Elle est sans odeur, ni saveur caractéristique .

2.3. Les feuilles sont allongées, ovoïdes, opposées, stipulées longuement acuminées. Elles sont de grande taille.
A la base, elles sont cordiformes et se terminent en pointe au sommet. Elles sont pourvues de dents aiguës. La marge foliaire est dentée en scie. Ces dents sont aussi longues que larges. Les dents apicales sont beaucoup plus longues que les dents latérales.



Urtica dioica L.
Ortie

PLANCHE N°3 (4)

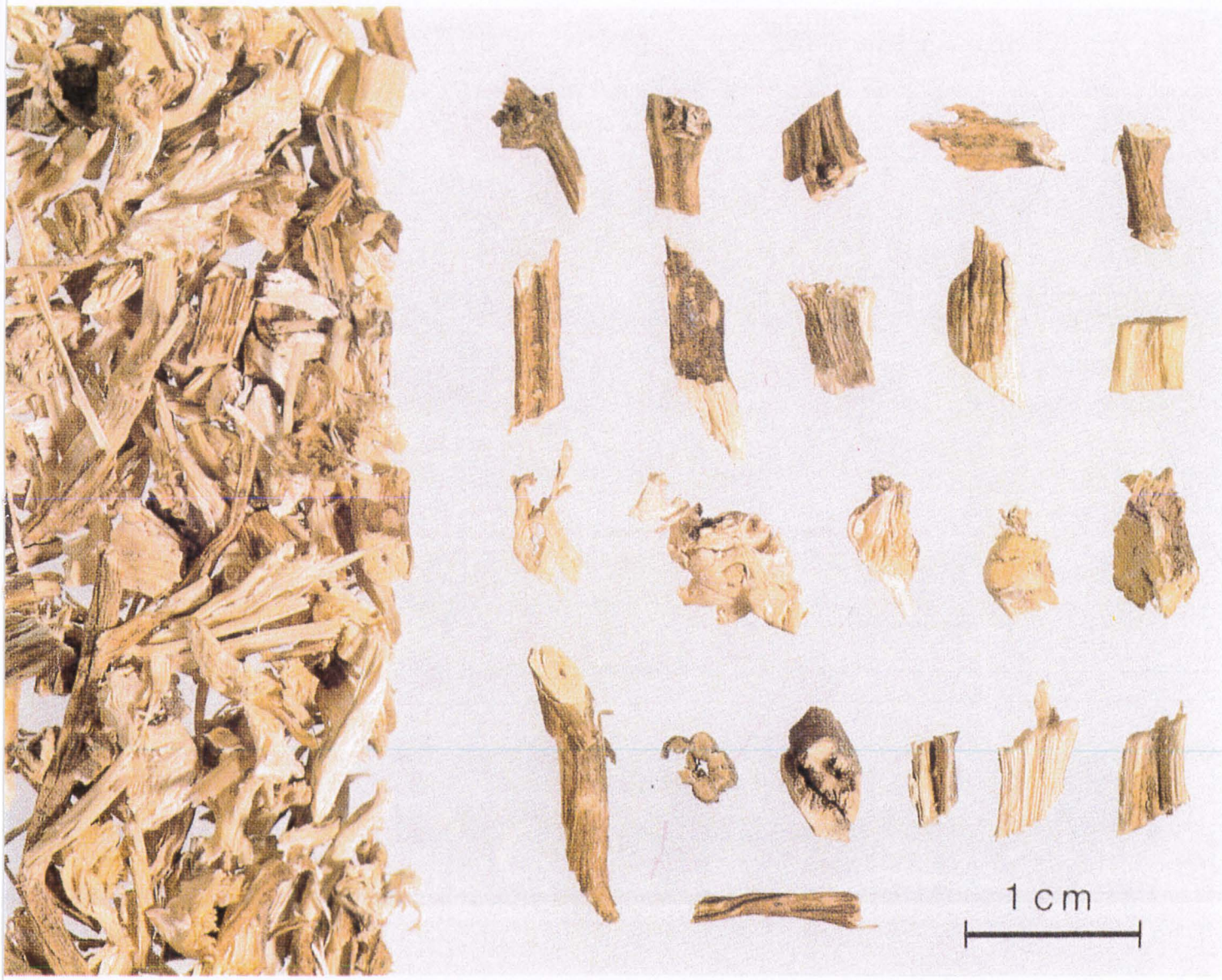


PLANCHE N°4 (60)

2.3.1. Description anatomique (Planche n°5)

L'épiderme est formé de cellules assez larges plus ou moins sinueuses. Il est garni, de stomates seulement sur sa face intérieure, stomates aérifères et aquifère, le mésophylle hétérogène est asymétrique. Il est formé de deux assises d'épaisseur à peu près égales :

. l'assise supérieure est formée de cellules en palissade.

. l'assise inférieure est formée de cellules arrondies ou légèrement rameuses. Chacune des deux assises présentent des cystolithes quelquefois arrondis, plus souvent allongés ou ovoïdes 70 μ de long, logés dans des cellules épidermiques très larges qui font saillies dans le mésophylle : quelques unes des cellules du mésophylle renferment des mâcles d'oxalate de calcium.

2.3.2. Description des poils (59)

2.3.2.1. Poils urticants : (Planche n°6)

Localisés sur le pétiole, coniques, de 1 à 2 mm de long, unicellulaires à paroi silicifiée épaisse, très effilés dont le pied en ampoule est inclu dans un socle pluricellulaire sortant de l'épiderme et dont la pointe porte une petite vésicule inclinée remplie d'un liquide irritant sécrété par le bulbe basilaire.

2.3.2.2. Poils tecteurs raides

Ils se situent à la face supérieure de la feuille. Ils sont coniques, longs de 700 μ, unicellulaires, élancés, droits ou courbés, pointus à la base large contenant du carbonate de calcium à paroi silicifiée.

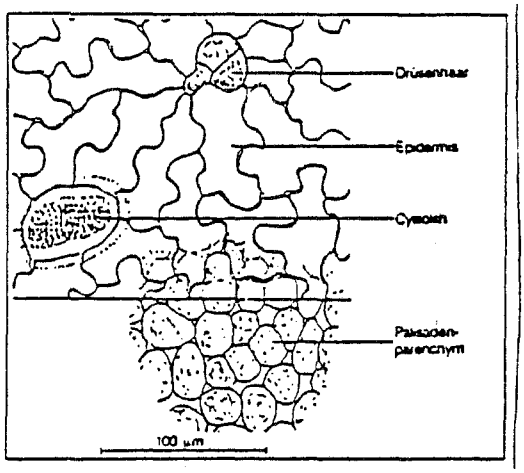
2.3.2.3. Poils glanduleux :

Recouvrant la face inférieure. Ils sont longs de 35 à 65 μ. Ils ont un pied unicellulaire et une tête ronde quadricellulaire.

2.4. Les inflorescences dioïques sont axillaires, unisexuées, verdâtres.

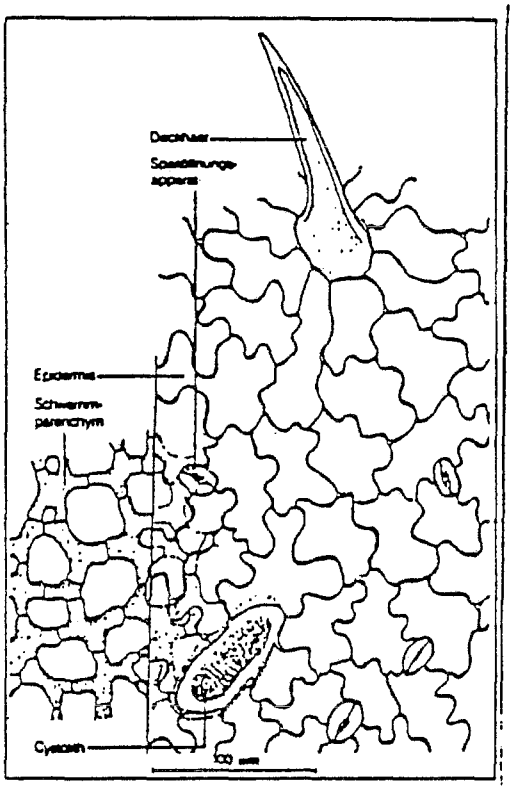
La floraison se situe de juin à septembre. Les fleurs forment de longues grappes dressées, très rameuses, grêles plus longues que le pétiole et sont disposées par paire à l'aisselle des feuilles dans toute la partie supérieure de la plante.

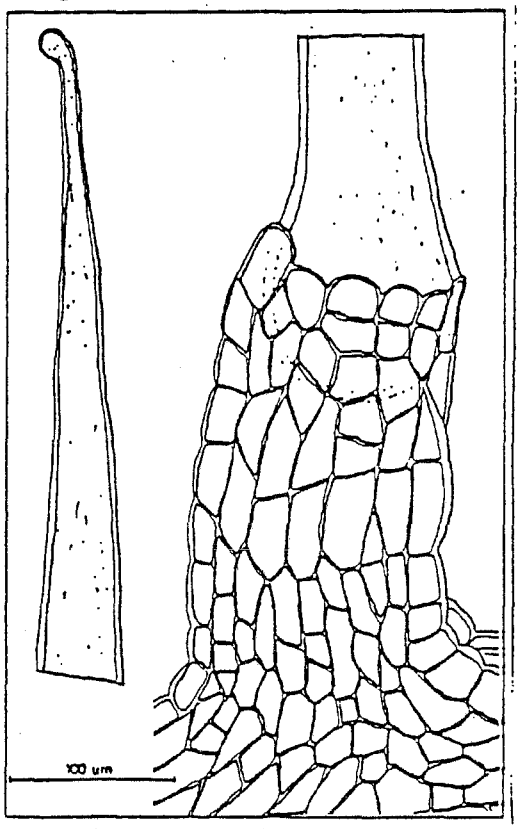
La fleur est apétale, donc le périanthe n'est formé que du calice qui est de type 4.



Epiderme, face supérieure
avec des cellules polygonales
sous lesquelles on trouve
un parenchyme en palisade
en une rangée

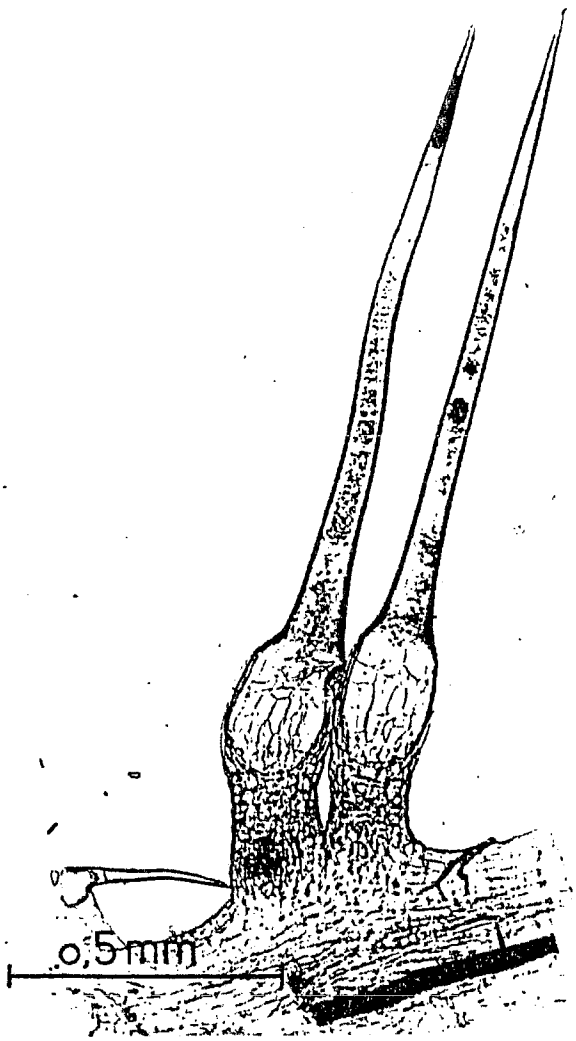
Epiderme, face inférieure





Poils
formés d'une base glanduleuse

PLANCHE N°5 (60)



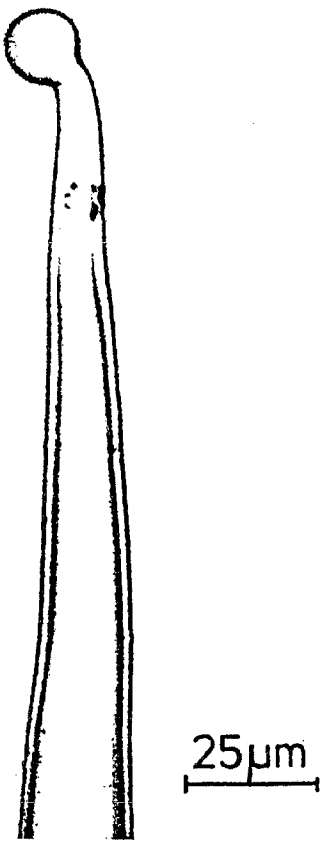


PLANCHE N°6 (60)

La fleur mâle comporte 4 étamines à filets longs, élastiques qui sont repliés dans le bouton floral.
La fleur femelle retombe aussitôt après fécondation, elle comporte un ovaire uniloculaire, uniovulé, surmonté d'un style et d'un stigmate à pinceau.

La pollinisation est anémophile et s'effectue à l'époque où les anthères s'ouvrent alors que le filet se redresse brusquement au moment où les sépales s'écartent. Elle débute parfois dès le mois de mai, mais plus généralement de juin à octobre. La germination a lieu généralement au printemps.

2.5. Le fruit est un akène renfermant une graine dont l'embryon est entouré d'un endosperme charnu et abondant.

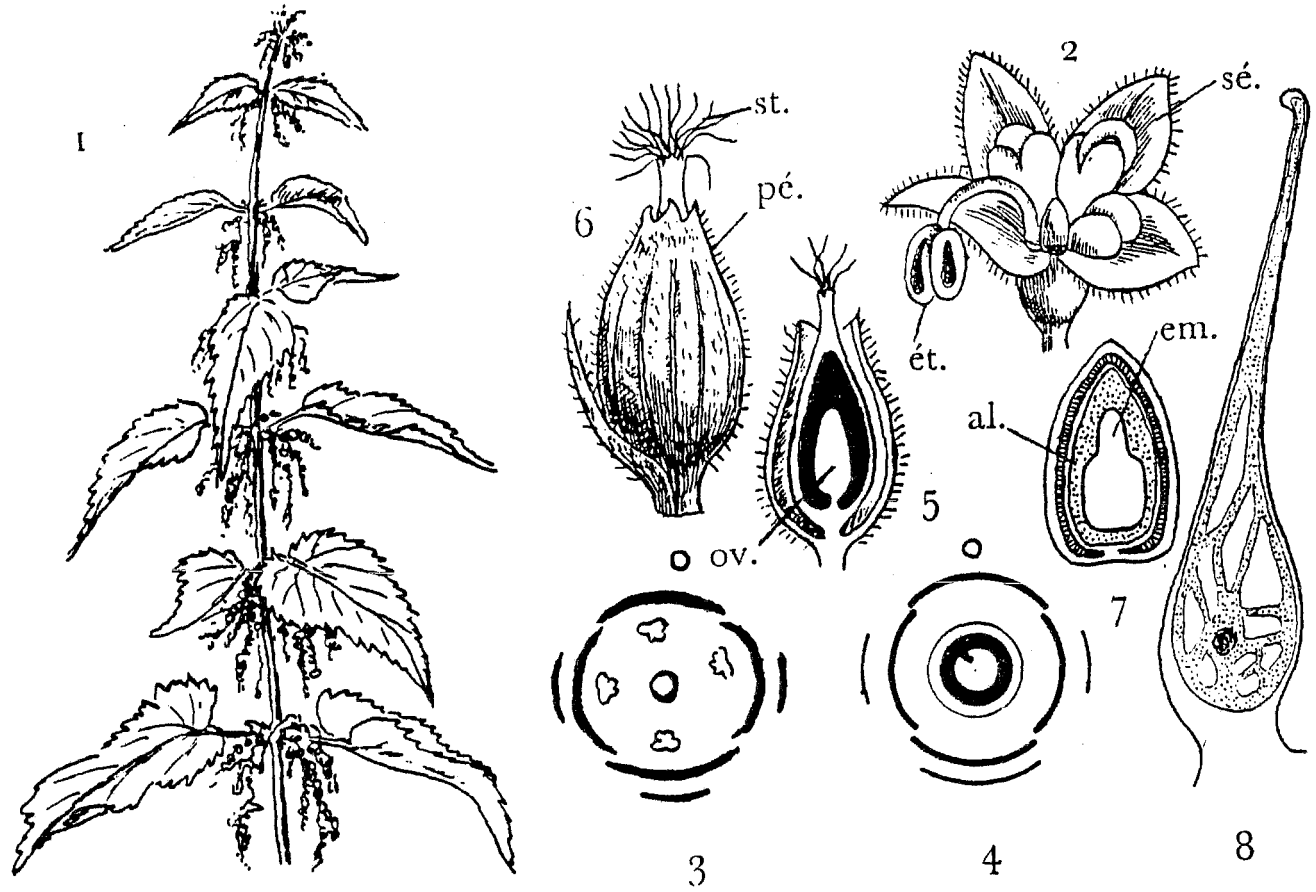


Fig. 98. — *Urtica dioica.* (19)

1. Vue d'ensemble ; 2. Fleur mâle : *ét.*, étamine redressée après l'anthèse ; les autres sont infléchies 3. Diagramme de la fleur mâle ; 4. Diagramme de la fleur femelle ; 5. Fleur femelle coupée verticalement ; on voit au centre de l'ovaire, l'ovule orthotrope dressé ; 6. Fleur femelle ; *st.*, stigmate ; *pé.*, périanthe ; 7. Fruit coupé verticalement ; *em.*, embryon ; *al.*, albumen ; 8. Poil urticant.

3. **HABITAT** (5)

C'est une plante herbacée rudérale (du latin Rudus, Rudéris : décombre), elle se rencontre sur les terres incultes, décombres, bords des chemins, lisière des bois, voisinage des habitations vers les enclos, murs, étables.

La répartition géographique est cosmopolite, absente des régions polaires et du sol de l'Afrique.

En France, elle peut atteindre les sommets du Jura et du Massif central.

On la retrouve à une altitude de 2 500 mètres dans les Alpes et les Pyrénées.

La caractéristique, surtout connue, par le public est les poils urticants.

4. COMPARAISON URTICA DIOICA ET URTICA URENS (25)

	U. DIOICA L	U.URENS L
Taille	1 m 20	15 à 40 cm
Plante	vivace dioïque	annuelle monoïque
Racine	rampante	fibreuse
Récolte	juillet/août	mai/octobre
Feuilles	non stipulée vert sombre	stipulée vert clair
Fleur	en grappe ramifiée	en grappe simple
Poils	sur la plante entière	sur toute la surface du limbe

ETUDE CHIMIQUE

1. INTRODUCTION

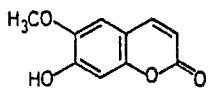
L'ortie est connue depuis l'antiquité. Les découvertes ne portaient alors que sur les graines et les feuilles aux multiples vertus.

Depuis 1986, trois équipes de chercheurs allemands : Chaurasia et Wichtl, Krauss et Spiteller, Schilcher et Effenberger se sont intéressés aux racines de l'ortie. Les travaux de recherche concernent les constituants de la racine et plus particulièrement ceux d'une préparation standardisée de ces racines et commercialisée en Allemagne : ERU **Extractum Radicis Urtical**

2. LES COUMARINES (15-46)

La découverte de coumarine est réalisée la même année par deux équipes de chercheurs allemands Schilcher et Coll d'une part et Chaurasia et Coll d'autre part.

2.1. Structure



2.2. Extraction

L'ERU est obtenu par macération à température ambiante de 1 100 g de morceaux de racines sèches d'Urtica dioïca dans 3 000 ml de méthanol.

Après décantation, le résidu est repris dans 5 000 ml de méthanol puis passé au broyeur pendant 5 minutes.

Cette solution ainsi obtenue est reprise avec le surnageant que l'on concentre jusqu'à 1 000 ml à pression faible.

Un précipité est obtenu (stérols)

Après centrifugation, lavage, séchage on obtient 24 g soit 2,2 % par rapport à la drogue pour le précipité.

La solution après concentration donne 58 g de résidu soit 5,3 % par rapport à la drogue.

2.3. Identification

Elle est réalisée par deux méthodes.

2.3.1. Une **chromatographie en couche mince** avec les caractéristiques suivantes :

- gel de silice
- solution de référence : 0,1 % de scopoletine
- dépôt de 10 à 20 µl de solution méthanolique
- différentes phases mobiles (Tableau n°1).

PHASE MOBILE		Rf
Ethylacétate		0,3
Ethylacétate Méthanol Eau	88 6 3	0,5
Chloroforme Méthanol	80 20	0,6
Toluène Ether	50 50	0,2
Chloroforme Méthanol	9 1	0,7
Chloroforme Méthanol Eau	13 7 4	0,75
Chloroforme Toluène Méthanol Eau	8 5 8 2	0,2
Dichlorométhane Méthanol Eau	7 13 8	0,75
Toluène Acétate d'éthyle	70 30	0,2

TABLEAU N°1 (15-46)

La détection se fait en lumière UV à 366 nm. La scopoletine a une fluorescence bleue, exaltée avec de l'ammoniaque.

2.3.2. Une **Chromatographie Liquide à Haute Performance** avec les conditions opératoires suivantes :

- colonne : 4 Chrosorp RP 18
- débit : 0,5 ml/min
- solvant : méthanol/eau (70 %)
- TR de la scopolétine témoin : 5,77 min.

La détection à barrette d'iode permet d'obtenir un spectre dans l'UV avec les valeurs d'absorption suivantes : 228-252-258-298-334 nm.

2.4. Après la caractérisation, les auteurs ont fait une **détermination de structure**

L'isolement est réalisé sur chromatographie sur colonne de gel de silice avec pour éluant le dichlorométhane + méthanol à différentes proportions (100/0-98/2-95/5-93/7).

Cela a permis de recueillir 125 fractions.

L'identification est confirmée après analyse des propriétés spectrales : UV, IR, MS, RMN^{H} (Tableau n°2).

Scopoletin
Schmp.: 202°C (unkorr.)
UV: in Methanol, 1,5 mg in 25 ml, λ_{max} 345, 225; schwach 275, 255. Nach Zusatz von Natriumacetat λ_{max} 390 (Δ = + 45 nm), 222; 265, 262.
IR (cm^{-1}): 3400; 1730; 1640; 1490; 1410; 1320; 1290;
MS: 192 (M^+, 100%), 177 (M^+-CH_3, 61%), 164 (M^+-CO, 27%), 149 (M^+-CH_3CO, 50%), 121 ($M^+-CO-CH_3CO$, 23%).
^{1}H-NMR (in CD_3OD, 400 MHz, ppm δ-Skala): 9,72 s (OH-Gruppe), 7,83 d (1H an C–4), 7,07 s (1H an C–5), 6,73 s (1H an C–8), 6,15 d (1H an C–3), 3,89 s (3H an $-OCH_3$); siehe auch [8].

TABLEAU N°2 (15)

2.5. Conclusion

Grâce à la chromatographie et à l'analyse des spectres, les équipes de chercheurs ont identifié la coumarine comme étant la 7-Hydroxy6-Méthoxycoumarine. De plus, la teneur en scopoletine de l'extrait méthanolique (ERU) est de 0,02 % à 0,01 %.

3. LES STEROLS (15-16)

Chaurasia et Coll ont isolés de la racine d'Urtica dioïca 8 stérols.
Ce sont des stérols libres mono et diol ainsi que des glucosides.

1. ß-sitostérol
2. ß-sitostérol -3-O-ß-D-glucoside
3. (6'-O-palmitoyl)-sitostérol-3-0-ß-D-glucoside
4. 24 R-éthyl-5 α-cholestane-3 ß, 6 α-diol
5. 7 ß-hydroxysitostérol
6. 7 α-hydroxysitostérol
7. 7 ß-hydroxysitostérol-3-O-ß-D-glucoside
8. 7 α-hyroxysitostérol-3-O-ß-D-glucoside

3.1. Structure : (Tableau n°3)

3.2. Extraction

3.2.1. Extraction et identification du ß sitostérol libre et glycosylé

Chaurasia et Coll. se servent du même extrait méthanolique, qui a permis d'identifier la coumarine.

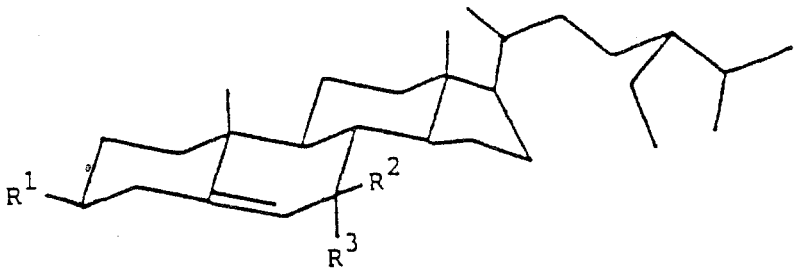
3.2.1.1. Identification

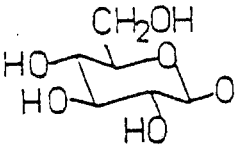
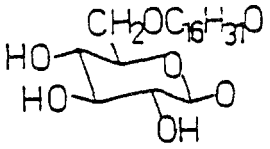
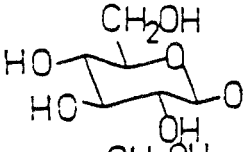
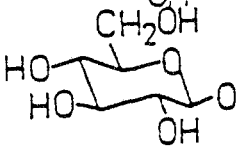
Ils utilisent une chromatographie sur couche mince avec comme support un gel de silice, cinq solvants différents comme phase mobile, le révélateur sera le vanilline phosphorique (Tableau n°4).

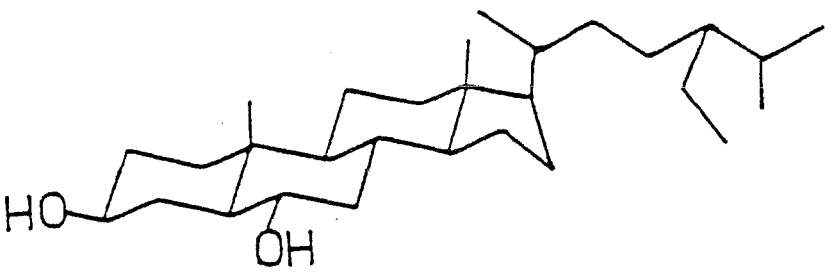
La détection est réalisée en lumière UV à 365 nm après pulvérisation du réactif à la vanilline phosphorique.

Les stérols apparaissent fluorescents rouge-violets.

3.2.1.2. La détermination de structure est faite après isolement sur chromatographie sur colonne dans les mêmes conditions que pour la séparation de la scopolétine (p. 35). 125 fractions sont obtenues.



	R^1	R^2	R^3
1	OH	H	H
2		H	H
3		H	H
5	OH	OH	H
6	OH	H	OH
7		OH	H
8		H	OH



4

TABLEAU N°3 : STRUCTURE DES STEROLS (16)

3.2.2. Extraction des autres stérols

4,5 Kg de racines sont laissés macérer dans 15 l de méthanol à température ambiante. Après évaporation, 80 g d'extrait sont obtenus.

3.2.2.1. Séparation et identification

Elle s'effectue par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Après élution par un mélange ($CH_2 Cl_2$ + MeOH) 650 fractions sont obtenues.

La séparation des produits purs à partir de ces fractions est réalisée successivement :

- par chromatographie à gouttelettes à contre courant avec pour solvant un mélange de chloroforme, toluène, méthanol, eau en proportions variables ;
- par chromatographie sur couche mince préparative avec un mélange de chloroforme, méthanol (9 : 1) (Tableau n°5)

La vanilline phosphorique révèle des tâches rouge-pourpres en général pour les stérols.

Pour les composés hydroxylés en 7, les tâches se révèlent bleues.

3.2.2.2. La détermination de structure

Elle est réalisée par analyse des propriétés spectrales des composés naturels avant et après hydrolyse sous forme méthylée et acétylée (RMN^{13}C et RMN^{1}H). Les valeurs de RMN^{13}C sont données dans le Tableau n°6.

L'identification est confirmée par l'analyse des propriétés spectrales (Tableau n°7).

Dans l'ERU, les teneurs respectives en ß-sitostérol et en 3-0-glucosyl ß-sitostérol sont de 0,2 % - 1 % et de 0,05 - 0,2 %.

Phase mobile		Rf	
		ß-SITOSTEROL	STEROL GLYGOSYLE
Chloroforme Méthanol	9 1	0,9	0,3
Chloroforme Méthanol Eau	13 7 4	0,85	0,35
Chloroforme Toluène Méthanol Eau	8 5 8 2	0,55	0
Dichlorométhane Méthanol Eau	7 13 8	0,85	0,45
Toluène Ethylacétate	70 30	0,6	0

TABLEAU N°4 (15)

Composé n°	Rf
3	0,5
4	0,48
5	0,58
6	0,56
7	0,19
8	0,17

TABLEAU N°5 (16)

Carbon	COMPOSES				
	1	5	6	7	8
1	37,24 t	37,02 t	37,40 t	36,71	36,73
2	31,61 t	31,58 t	31,38 t	29,51	29,12
3	71,78 d	71,43 d	71,34 d	78,64	78,30
4	42,28 t	41,74 t	42,15 t	37,95	38,26
5	140,71 s	143,47 s	146,25 s	142,62	145,24
6	121,68 d	125,47 d	123,87 d	125,83	123,87
7	31,89 t	73,36 d	65,35 d	73,32	64,82
8	31,89 d	39,57 d	37,02 d	39,35	37,26
9	50,11 d	48,29 d	42,98 d	48,19	41,90
10	36,48 s	36,45 s	37,54 s	36,39	37,26
11	21,07 t	21,88 t	20,72 t	20,89	20,46
12	39,77 t	42,94 t	39,19 t	42,70	38,96
13	42,28 s	40,93 s	42,20 s	40,23	41,91
14	56,75 d	55,75 d	49,43 d	55,85	50,06
15	24,28 t	26,38 t	24,30 t	26,06	23,93
16	28,24 t	28,54 t	28,27 t	28,34	28,08
17	56,04 d	55,41 d	55,98 d	55,20	55,60
18	11,85 q	11,82 q	11,63 q	11,56	11,36
19	19,40 q	19,14 q	18,23 q	18,77	17,91
20	36,12 d	36,10 d	36,11 d	35,92	35,93
21	19,02 q	19,04 q	19,04 q	18,75	18,73
22	33,92 t	33,94 t	33,99 t	33,75	33,71
23	29,13 t	29,17 t	29,18 t	28,93	28,89
24	45,80 d	45,86 d	45,87 d	45,65	45,61
25	26,06 d	26,16 d	25,99 d	25,85	25,77
26	18,77 q	18,84 q	18,80 q	18,60	18,53
27	19,80 q	19,79 q	19,78 q	19,55	19,52
28	22,04 t	22,55 t	22,67 t	22,48	22,82
29	11,97 q	11,98 q	11,99 q	11,61	11,68
1'				100,99	100,82
2'				73,32	73,34
3'				76,02	76,17
4'				69,87	69,68
5'				76,18	76,38
6'				61,60	61,60

TABLEAU N°6 : VALEURS DE LA RMN^{13}C (16)

1 - ß-sitostérol

5 - 7 ß-hydroxysitostérol

6 - 7 α-hydroxysitostérol

7 - 7 ß-hydroxysitostérol -3-O-ß-D-glucoside

8 - 7 α-hydroxysitostérol -3-O-ß-D-glucoside

3-β-Sitosterin
Schmp.: 127°C (unkorr.).
IR (cm^{-1}) : 3420; 2980–2860; 1465; 1380–1375; 1060; sehr ähnliches Fingerprint-Spektrum mit Vergleichssubstanz (3-β-Sitosterol Merck, Darmstadt).

FD–MS: 414 (M^+, 100%), 397 (M^+–OH, 3,2%).
^{1}H-NMR (in $CDCl_3$, 400 MHz, ppm, δ-Skala): 5,34 m (H–6), 3,51 m (H–3), 0,99 s (3H an C–19), 0,91 d (3H an C–21), 0,83 t (3H an C–29), 0,82 d (3H an C–26), 0,79 d (3H an C–27), 0,67 s (3H an C–18); siehe auch [7].

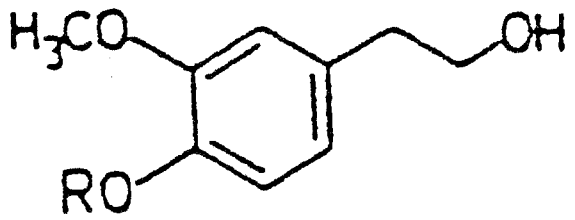
Sitosterin β-D-glucosid
Schmp.: 304°C (unkorr.)
IR (cm^{-1}): 3400; 2950–2870; 1465–1440; 1380–1370; 1260; 1080; 845.
FD–MS: 590 (M^+, 2%), 414 (Aglykon, 6,6%), 396 (Aglykon – H_2O, 26%).
^{1}H-NMR (in Pyridin d_5, 400 MHz, ppm, δ–Skala): 5,35 m (1H an C–6), 5,06 d (1H an C–1'), 3,48 m (1H an C–3), 0,98 d (3H an C–21), 0,93 s (3H an C–19), 0,875 d (3H an C–26), 0,870 d (3H an C–27), 0,865 t (3H an C–28), 0,65 s (3H an C–18).
^{13}C-NMR (in Pyridin d_5, 400 MHz): völlige Übereinstimmung mit den für Sitosterin-3-β-D-glucosid publizierten Daten [9]. Hydrolyse nach [10] auf DC-Schichten ergab als Spaltprodukte eindeutig 3-β-Sitosterin und D-Glucose.

TABLEAU N°7 (15)

4. PHENOLS ET PHENYLPROPANOIDES (14-32)

Krauss et Spiteller en 1990 identifient 18 composés phénoliques (32), dont l'alcool homovanillique déjà connu dans la racine sous forme libre et glycosylée (14) découvert par Chaurasia et Coll.

Nombreux de ces composés ont la structure de base : Hydroxyl-4-Méthoxy3 phénylpropane.



4.1. Structure

Tableau n°8

4.2. Extraction

Elle est réalisée par un mélange méthanol eau (20/80) concentrée jusqu'à consistance sirupeuse contenant environ 20 % de MeOH.

Cette solution est commercialisée par Kanoldt.

50 g sont repris par du méthanol en milieu acide. Les produits apolaires sont éliminés par un mélange cyclohexane-éther (2.1). La phase hydroalcoolique est épuisée ensuite par l'acétate d'éthyle.

La solution organique est traitée par une solution de bicarbonate de sodium à 3 %. Les acides organiques sont obtenus sous forme ionisée dans la phase bicarbonatée.

Un traitement par la potasse à 2 % permet d'isoler les phénols sous forme de phénates.

Après acidification par HCl à 5 %, ils sont extraits sous forme moléculaire par l'acétate d'éthyle. Après évaporation, le résidu est pesé et le rendement en composés phénoliques est de 0,1 %.

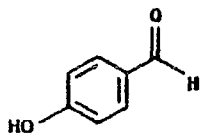
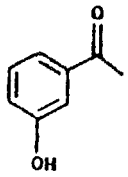
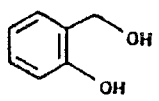
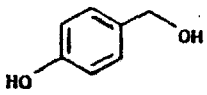
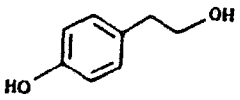
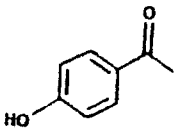
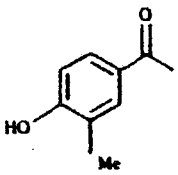
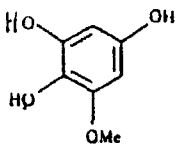
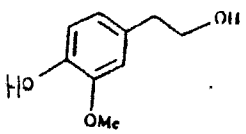
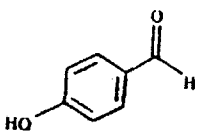
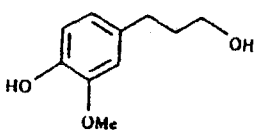
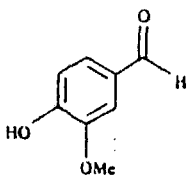
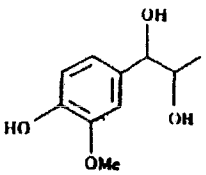
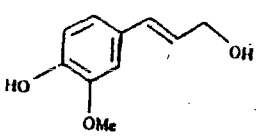
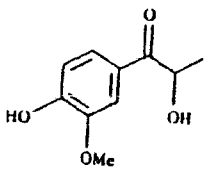
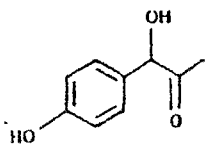
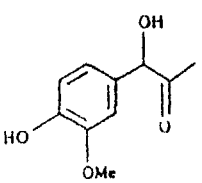
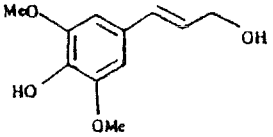



















TABLEAU N°8 : FORMULE DES 18 COMPOSES (32)

4.3. Séparation et identification

Devant la complexité des mélanges à analyser, Krauss et Spiteller ont choisi de coupler une méthode séparative avec une méthode analytique.

La séparation et l'identification sont ainsi réalisées par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Les conditions opératoires sont les suivantes :

- colonne capillaire OV-101
  - longueur = 25 m
  - diamètre = 0,3 mm
  - gaz = Hélium 2 ml/min
  - température = 80-280° à 2°/min
- spectrométrie de masse à 70 eV
  - à double faisceaux
  - à impact électronique

Les substances sont analysées après dérivatisation sous forme de dérivés sylilés ou triméthylsylilés.

4.4. Conclusion

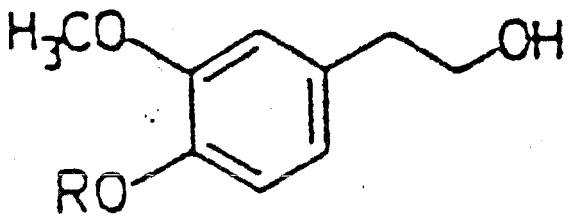
Par cette méthode, les auteurs ont permis la mise en évidence de 18 composés phénoliques dont pour certains la présence jusqu'alors était inconnue.

5. LES GLUCOSIDES LIGNANES (14-32)

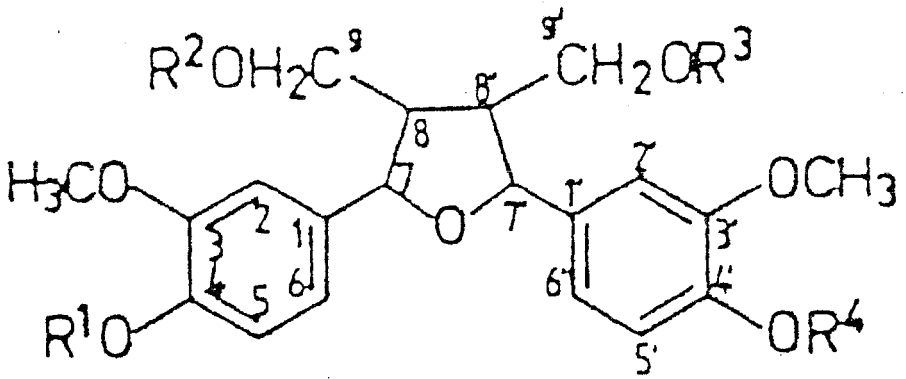
Des chercheurs allemands Chaurasia, Wichtl ont isolé en 1986 et identifié dans l'extrait méthanolique d'Urtica dioïca des lignanes. Puis en 1989, au cours d'un travail concernant les composés phénoliques Krauss et Spiteller identifient deux lignanes supplémentaires.

5.1. Structure

On définit les lignanes comme des dimères de phénylpropane.
La structure de base est l'alcool homovanillique.



Le lignane le plus répandu est le néo-olivil qui existe sous forme de dérivés acétylés et glycosylés (Tableau n°9).



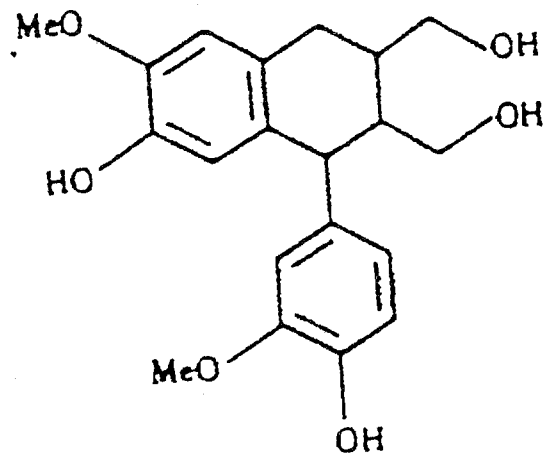
Le néo-olivil

Avec ---->	R1	R2	R3	R4
Néoolivil	H -	H -	H -	H -
1 -	H -	CH3CO -	H -	H -
2 -	H -	CH3CO -	CH3CO -	H -
3 -	Gluc	H -	H -	H -
4 -	Gluc	CH3CO -	H -	H -
5 -	Gluc	CH3CO -	CH3CO -	H -

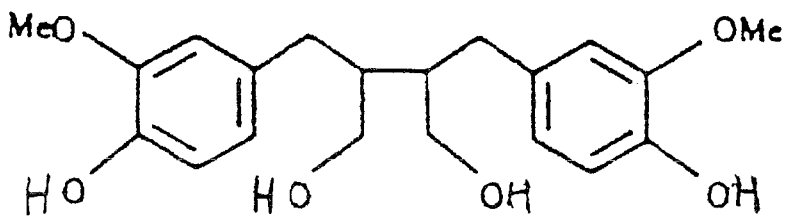
1 -	9-acétyl-Néo-olivil
2 -	9-9'-Bisacétyl-Néo-olivil
3 -	Néo-olivil-4-O-ß-D-glucoside
4 -	9-acétyl-Néo-olivil-4-O-ß-D-glucoside
5 -	9-9'-Bisacétyl-Néo-olivil-4-O-ß-D-glucoside

TABLEAU N°9 : Dérivés acétylés et glycosylés (14)

Les 2 lignanes isolés en 1989 ont la structure suivante :



Isolaricirésinol (32)



Secoisolaricirésinol (32)

5.2. Extraction

La découverte s'est faite à partir de l'ERU. Au cours du fractionnement les auteurs ont chromatographiés sur couche mince l'extrait qui a montré par révélation à la vanilline phosphorique des zones colorées en rouge brun.

5.3. Séparation et identification

Les substances sont isolées par combinaison de la chromatographie à gouttelettes à contre courant et la chromatographie préparative en couche mince avec comme solvant : le mélange chloroforme méthanol (9 + 1). Le révélateur est la vanilline phosphorique.

Sous lumière UV à 254 nm, ces substances ne sont pas fluorescentes mais à 365 nm elles ont une fluorescence bleu-violet.

5.4. La détermination de structure

est faite par l'analyse des propriétés spectroscopiques des produits avant et après hydrolyse UV - IR - RMN^{1}H - RMN^{13}C - SM

Pour les deux lignanes supplémentaires découvertsen 1989, l'identification et la détermination de structure se font par couplage de la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse. Les composés sont analysés après sylilation.

5.5. Conclusion

Jusqu'alors les constituants découverts dans l'extrait méthanolique d'Urtica dioïca (ERU) sont des substances très répandues (stérols, coumarine). Le néo-olivil et ses dérivés sont quant à eux des substances rares, les lignanes ont de multiples effets biologiques, il faudra prouver leur efficacité pharmacologique.

6. LECTINES (2)

Brockaert et ses collaborateurs ont montré que le rhizome et les racines d'Urtica dioïca L contiennent une protéine qui protège la plante contre les champignons microscopiques contenant de la chitine.

La protéine fait partie des lectines qui reconnaissent spécifiquement un sucre, et s'allie avec lui.

La lectine de l'ortie, désignée sous le nom de AGGLUTININE URTICA DIOICA (U.D.A.) est la plus petite lectine végétale connue avec un poids moléculaire de 8 500 Daltons (Da).

Elle résiste à la chaleur, aux acides, contient beaucoup de reste cystéine et tryptophane et s'allie spécifiquement aux oligomères N-acétyl D-glucosamine.

6.1. Structure (13-42)

La structure des lectines d'Urtica dioïca est déterminée par comparaison à une lectine de germe de blé (W.G.A.).

Les lectines sont obtenues à partir des rhizomes. Une première purification sur chitine est réalisée puis sur colonne de sulfopropyl séphadex.

La lectine apparait comme une protéïne de poids moléculaire d'environ 9 000 Da.

La lectine subit plusieurs hydrolyses enzymatiques afin d'établir la nature des peptides et des acides aminés selon des méthodes classiques de séquençage de protéines.

Après détermination de ces séquences, la lectine apparait analogue à celle du blé : 16 résidus identiques sur 31 parmi lesquels 6 cystéine, la plupart constituant des ponts disulfure.

Cinq tripeptides séparés par Chromatographie Liquide Haute Performance ont été séquencés et positionnés le long de la séquence de WGA utilisant la cystéine comme référence.

En 1987, Van Damme et Collaborateur mettent en évidence que l'UDA est en fait un complexe de six isolectines (54).

6.2. Intérêt des lectines

6.2.1. La propriété d'agglutination des globules rouges avec la lectine de l'ortie n'est pas spécifique des groupes sanguins (A, B et AB).

Par contre, il apparait pour l'UDA une spécificité de liaison avec les oligomères de N-acétylglucosamine trouvés dans les hydrolysats de chitine (42-49-54).

6.2.2. La propriété antifongique (2-8-42-54)

La lectine d'Urtica dioïca montre une spécificité de liaison avec la chitine. Elle inhibe la croissance de plusieurs champignons phytopathogènes contenant de la chitine.

In vitro, l'activité antifongique de la lectine diffère de l'action des chitinases qui sont une classe d'enzyme très répandues à activité antifongique chez les plantes. La lectine agit de façon synergique avec les chitinases en inhibant la croissance des champignons.

La lectine peut-être une possibilité pour des applications dans le domaine du génie génétique pour la culture de plantes qui deviendraient résistantes aux maladies.

6.2.3. La propriété antivirale est étudiée sur culture cellulaire.

L'induction de l'interféron τ est obtenueaprès stimulation des lymphocytes T humains par l'UDA utilisant des antisérums spécifiques (42-54).

6.2.4. Enfin l'UDA montre une **activité mitogénique** sur les lymphocytes T (36-45).

Les lectines disposent d'actions cytotoxiques immunoinductrices.

7. LES POLYSACCHARIDES (53)

Wagner, Willer et Kreher ont étudié l'extrait aqueux de la racine d'ortie.

7.1. Extraction

Des fractions polysaccharidiques sont mises en évidence dans l'extrait aqueux par précipitation méthanolique.

Après hydrolyse les sucres suivants sont identifiés par formation des acétates d'alditols et chromatographie en phase gazeuse.

- **Proportion des sucres**

Glucose	4,47
Galactose	1,00
Arabinose	0,48
Rhamnose	0,38
Mamnose	0,24
Xylose	Traces

Le polysaccharide est constitué de sucres neutres (35,20 %), d'une fraction d'acides uroniques (35,40 %) et de 1,03 % de protéines.

Après séparation de la fraction sur gel de sépharose, on isole 4 sous fractions (RP1 --> RP4) qui sont purifiées par chromatographie de perméation sur gel.

	RP1 %	RP2 %	RP3 %	RP4 %
Ensemble des sucres	99,5	92,0	42,8	25,9
. Galactose	1,00	1,00	1,00	1,00
. Glucose	18,00	16,70	0,74	0,40
. Arabinose	0,10	0,40	0,77	0,56
. Rhamnose	-	-	0,68	0,78
. Mannose	0,40	0,40	0,25	0,16
. Xylose	-	0,14	0,20	0,10
. Protéines	0,5	0,3	1,5	1,5
. Acides uroniques	-	non constant	30,1	46,1
PM (Da)	15 000	50 000	37 000	18 000

L'extrait de racine d'ortie présente une activité sur l'adénome prostatique

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

1. ANATOMIE (1-3)

La prostate est une glande qui entoure la partie initiale de l'urètre chez l'homme. Elle est située au dessous de la vessie et en avant du rectum, en arrière de la symphyse pubienne et repose sur le plancher périanal.

1.1. Aspect (Planche n°1)

Elle a la forme d'un cône aplati d'avant en arrière à base supérieure et sommet tronqué inférieur.

A grand axe oblique en bas et en avant, la prostate présente :

- une face antérieure légèrement convexe, recouverte en haut par les fibres les plus élevées du sphincter externe et en bas au niveau du bec de la prostate par le manchon musculaire qui constitue ce même sphincter. L'extension pré-prostatique du ligament transverse du pelvis s'accole en avant contre les éléments susdécrits et réalise une sorte de capsule antérieure.

- une face postérieure convexe très oblique en bas et en avant creusée d'une gouttière médiane verticale. Cette face est accolée à l'aponévrose de Denonvilliers par l'intermédiaire de tissus fibroélastiques réalisant la partie supérieure de la capsule.

Ces éléments séparent la prostate du rectum en réalisant une excellente sécurité chirurgicale.

- deux faces latérales convexes, obliques en bas et en dedans. Chaque face latérale est recouverte par une lame conjonctivo-vasculaire.

- une base ou face inférieure, divisée en deux par un bourrelet transversal ou commissure prespermatique. La partie antérieure regarde en haut et en avant, répond à la vessie et est entourée par la pénétration de l'urétre, entourée par le sphincter interne. La partie postérieure regarde en haut et en arrière, divisée en deux par un sillon-transversal qui reçoit les orifices des vésicules séminales (réservoirs musculomem- braneux dans lesquels leur sécrétion s'accumule dans l'intervalle des éjaculations).

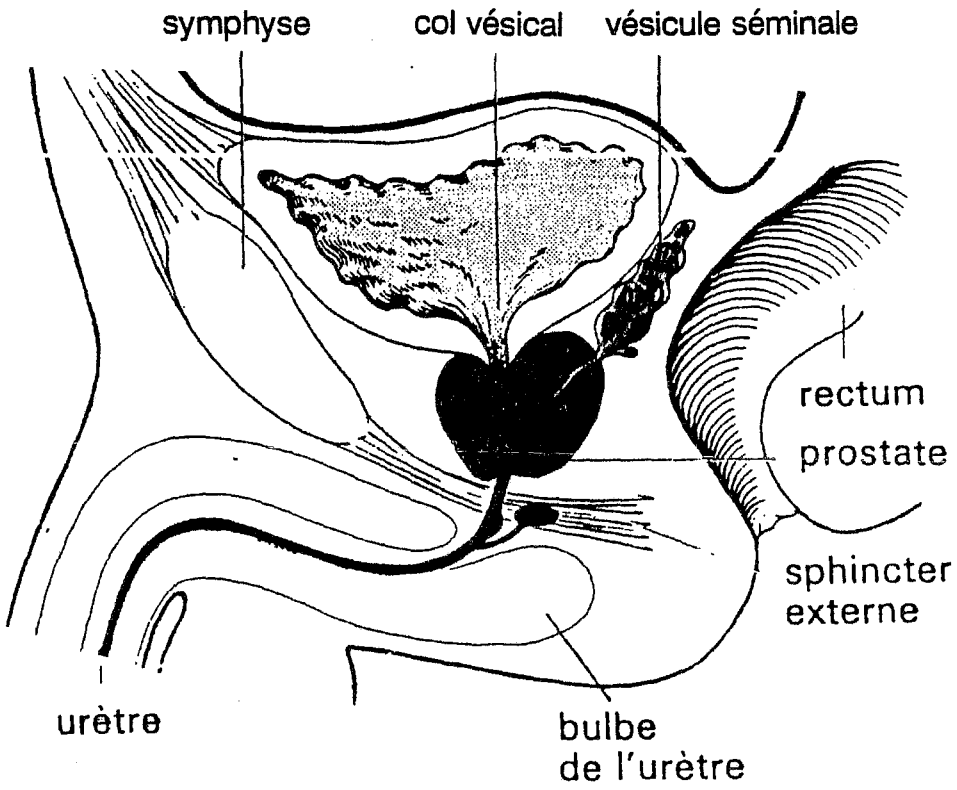

symphyse
col vésical
vésicule séminale
rectum
prostate
sphincter
externe
urètre
bulbe
de l'urètre

PLANCHE N°1 (1)

Elles sont situées au dessus de la base de la prostate et des ampoules des canaux déférents. Ceci en détermine deux commissures, pré et rétrospermatiques.

- Le sommet est le bec de la prostate, il est traversé en son centre par l'urétre et est entouré du sphincter externe.

1.2. Constitution anatomique

L'origine embryologie de la prostate est double, ce qui explique la présence de 2 portions :

- la prostate centrale ou crâniale ou interne entoure l'urétre montanal et les canaux éjaculateurs.
- la prostate périphérique ou caudale sous montanale a une forme d'entonnoir où vient s'encastrer la prostate crâniale.

Ces deux zones sont séparées par une zone de transition : la prostate intermédiaire.

Cette dualité est en corrélation avec la pathologie.

L'adénome se développe dans la prostate crâniale.

Le cancer prend naissance dans la prostate périphérique.

1.3. Rapports

C'est un organe fixe situé dans une loge cellulofibreuse dite loge prostatique. Elle contracte des rapports avec les éléments qui la traversent et l'entourent.

1.3.1. Intrinsèques

- L'urètre prostatique

Il fait suite au col vésical et pénètre la base de la prostate en la traversant à l'union du quart antérieur et des trois quarts postérieurs. Lorsqu'il la quitte il prend le nom d'urètre membraneux.

- Le colliculus séminal (Veru Montanum)

C'est une saillie médiane postérieure sur l'urètre prostatique. A son sommet se voit l'orifice de l'utricule prostatique et de part et d'autre de ce dernier les orifices des canaux éjaculateurs.

Les canaux prostatiques s'ouvrent dans l'urètre de part et d'autre de la saillie du colliculus séminal.

- L'utricule prostatique

C'est un conduit de 10 à 15 mm de long qui s'ouvre dans le colliculus séminal.

- Les canaux éjaculateurs

Ils constituent la portion terminale des voies spermatiques et sont formés par la confluence de l'ampoule du canal déférent et de la vésicule séminale correspondante. Ils sont entièrement intraprostatiques et s'ouvrent dans l'urètre prostatique au niveau du colliculus séminal.

- Les sphincters

Le sphincter interne lisse comprend une couche interne qui prolonge le trigone vésical.

Le sphincter externe entoure complètement la partie inférieure de la prostate de la portion membranacée de l'urètre.

1.3.2. Extrinsèques

- **L'apex** ou bec est maintenu en place par le ligament pubo-prostatique et le muscle recto-urétral. L'apex répond au plancher périnéal moyen qui traverse l'urètre membraneux.

- **La face supérieure** répond au trigone et au col vésical.

- **La face antérieure** plane est recouverte par des fibres du sphincter strié. Elle répond en avant à l'espace pré-prostatique qui contient du tissu graisseux et les plexus veineux de santorini, ainsi qu'à des branches de l'artère honteuse interne.

Cet espace est limité en avant par la moitié inférieure de la symphyse pubienne, en haut par des ligaments pubo-vésicaux, en bas par le ligament transverse du pelvis.

- **Les faces latérales** répondent aux aponévroses latérales, à des plexus veineux puis à distance aux muscles releveurs de l'anus et aux obturateurs internes.

- **La face postérieure**, convexe, traversée par le sillon médian répond à l'aponévrose prostatopérinéale de Denonvilliers, épaisse et résistante qui recouvre également la face postérieure des vésicules séminales.

- **Les vésicules séminales** sont au dessus de la prostate. Elles secrètent un liquide clair et visqueux, riche en acide ascorbique et en fructose, métabolite essentiel pour les spermatozoïdes.

2. PHYSIOLOGIE DE LA PROSTATE

La prostate est un organe de l'appareil génital, sa physiologie est sous la dépendance des androgènes.

La prostate ne se développe réellement qu'à partir de la puberté.

2.1. Rôle anatomique

C'est un organe fibromusculoglandulaire qui entoure la portion initiale de l'urètre. Elle est située en dessous de la vessie, au dessus du plancher périnéal, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne, autour du carrefour urogénital. Par ses rapports intrinsèques et extrinsèques avec les organes voisins, la prostate joue un rôle dans le statique de la vessie et de l'urètre.

2.2. Rôle physiologique

2.2.1. Prostate et miction

Dans la miction normale, elle a un rôle accessoire elle participe à la fixité de la vessie qui repose sur sa base. Elle intervient dans la génèse de la pression urétrale.

Dans la pathologie prostatique, le trouble mictionnel, essentiellement la dysurie ou rétention de l'urine vésicale, est souvent la conséquence de l'obstacle mécanique formé par la tumeur. Mais au début de l'évolution de adénomofibromyome de la prostate on observe souvent une pollakiurie[1] associée à des mictions impérieuses, sans dysurie alors qu'il n'y a pas véritablement d'obstacle.

Ces troubles seraient en rapport avec la dysfonction des récepteurs α adrénergiques, abondants dans le stroma fibromusculaire prostatique et dans le sphincter lisse vésical.

---

[1] *Fréquence exagérée des mictions ne coincidant pas toujours avec l'augmentation du volume total des urines.*

2.2.2. Prostate et éjaculation

Elle prend une part active pendant la phase initiale d'émission.

La contraction de la musculature lisse de la prostate associée à celle de l'épididyme, du canal déférent et du canal éjaculateur, aboutissent à l'accumulation des différents constituants du sperme dans l'urètre prostatique. Après dilatation, il forme le sinus prostatique. La phase d'expulsion se traduit par la projection du sperme à travers le méat urétéral sous l'effet de contractions de l'urètre des vésicules séminales et des muscles périanaux. Ces contractions compriment et massent la prostate qui évacue encore du liquide prostatique.

A la suite d'une adénomectomie prostatique, on observe souvent une éjaculation rétrograde.

2.2.3. Le liquide prostatique

Le sperme est constitué par les spermatozoïdes et le plasma séminal.

Les spermatozoïdes représentent un faible volume du sperme (-de 1 %). Le plasma séminal constitue l'essentiel de l'éjaculat. Il est formé en particulier de la sécrétion prostatique.

Le liquide prostatique est de couleur opaline, de faible viscosité et d'odeur caractéristique liée à la présence de spermine.

La sécrétion est continue.

En dehors de l'éjaculation, le liquide s'écoule dans l'urètre de façon imperceptible et il est éliminé avec l'urine de la miction.

3. METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène circulant.

Etudier l'action des androgènes revient à étudier l'action de la testostérone circulante. Or dans de nombreux tissus cibles, la testostérone circulante doit subir un métabolisme d'activation. Dans d'autres cas elle peut être directement active.

3.1. Caractéristique d'une hormone biologiquement active

Pour être actif un androgène doit se lier au récepteur intracellulaire des androgènes et induire une transformation de ce récepteur lui permettant de se lier avec une affinité accrue sur des sites accepteurs nucléaires. Cette deuxième liaison aura pour effet d'activer la transcription de gènes spécifiques et la synthèse de protéines correspondantes.

Parmi les androgènes circulants, seules les molécules ayant un hydroxyle en 17 ß et une jonction plane entre le noyau A et B se lient au récepteur des androgènes. Les principales molécules possédant ces qualités sont la testostérone et la dihydrotestostérone (D.H.T.).

3.2. Métabolisme des androgènes

Trois enzymes jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des androgènes dans les tissus cibles : 5 α-réductase, 3 céto-oxydoréductase, 17 ß-hydrosystéroïde déshydrogénase (Planche n°2).

3.2.1. 5 α-réductase

La testostérone dans les tissus cibles est rapidement métabolisée, en 5 α-D.H.T., l'enzyme responsable est une 5 α-réductase, utilisant le NADPH comme cofacteur.

Cette enzyme existent dans de très nombreux tissus cibles des androgènes tels que : la prostate, la peau, l'hypophyse et l'hypothalamus.

La DHT produite a une affinité supérieure à celle de la testostérone pour les récepteurs.

Le complexe formé est plus stable.

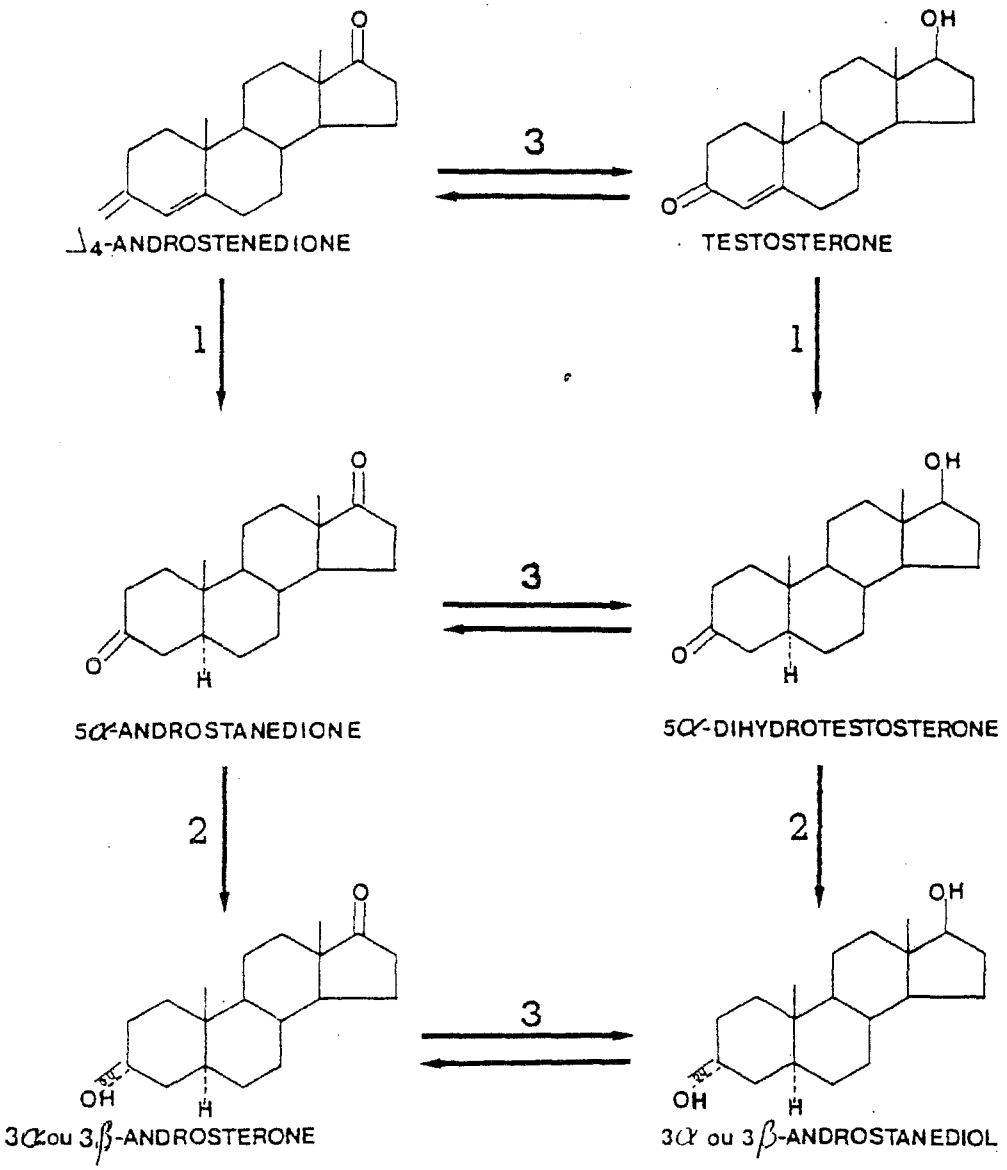


Fig. 4 — *Principales enzymes du métabolisme de la testostérone.*
1. 5α-Réductase
2. 3-céto-réductase
3. 17β-Hydroxysteroïde-Désydrogénase.

PLANCHE N°2 (3)

3.2.2. 3 cétoréductase

La DHT formée est transformée ensuite en 3 α-androstanédiol (Adiol), pour une grande partie, c'est sa forme d'élimination. Cette réaction est réversible dans la prostate. De ce fait, les adiols servent surtout de réservoir de DHT, ils n'ont pas d'activité biologique propre.

3.2.3. La **17 ß-hydrosystéroïde déshydrogénase** est surtout importante chez la femme.

4. HORMONODEPENDANCE DE LA PROSTATE

Les androgènes interviennent à chaque stade du développement de la prostate.

- Lors de la vie foetale, l'action de la DHT au niveau des bourgeons du sinus urogénital forme l'urètre initial et les canaux éjaculateurs vers le 3e mois. La prostate est ainsi formée vers le 4e mois. Dès lors est acquise la différenciation en deux parties crâniale et caudale.

- A la puberté, l'action des androgènes provoque le développement de la prostate. Elle commence à sécréter le liquide prostatique.

- A l'andropause, on a des bouleversements hormonaux.

4.1. Action des androgènes dans le tissu prostatique

Elle porte essentiellement sur la trophicité, la différenciation et le maintien des caractéristiques structurales et fonctionnelles des cellules prostatiques.

Ainsi la privation en androgène obtenue par castration avant la puberté empêche le développement de la prostate et après la puberté, elle entraine une atrophie et un arrêt de sa fonction sécrétoire. Au contraire, l'administration de testostérone stimule l'activité sécrétoire.

D'autres hormones interviennent dans la régulation de la sécrétion telle que la FSH-LH hypophysaires - Les oestrogènes.

4.2. Mécanisme d'action

Les androgènes plasmatiques circulants ont une origine testiculaire (pour 95 %) et surrénalienne.

Dans le plasma seule la fraction libre de testostérone est active.

Dans la cellule, la testostérone subit un métabolisme très important.

La double liaison D 4-5 de la testostérone est réduite par la 5 α réductase en DHT.

Une partie du DHT se lie aux récepteurs spécifiques, et ce complexe pénètre dans le noyau où il se lie à des sites nucléaires accepteurs, ce qui inclut la transcription d'un ARN messager, qui dans le cytoplasme induit la synthèse protéique portant sur des protéines de structure de la cellule mais aussi sur certaines enzymes.

5. L'ADENOFIBROMYOME DE LA PROSTATE

C'est la plus fréquente des maladies de la prostate. Maladie bénigne qui atteint 90 % des hommes à l'époque de l'andropause.

5.1. Anatomie

L'adénofibromyome se traduit par une augmentation du volume de l'organe, perceptible au toucher rectal et à l'échotomographie.

Il s'agit d'une hyperplasie et d'une dystrophie. Cette hyperplasie se développe dans la prostate craniale.

Les lésions débutent habituellement dans les glandes situées dans la zone périurétrale et péricervicale du col vésical. Elles s'associent souvent à des lésions congestives ou inflammatoires, expliquant la symptomatologie débutante de la maladie pollakiurie.

5.2. Clinique

L'adénome prostatique peut ne donner lieu à aucun symptôme et le patient ignorera toujours que sa prostate était modifié par un adénome.

Ceci explique que l'âge moyen de découverte d'un adénofibromyome soit relativement tardif : 65 ans.

Ce silence explique aussi qu'il puisse parfois se démasquer par une complication lorsqu'il devient brusquement mal toléré.

L'apparition des symptômes est très progressive. Ces symptômes sont essentiellement urinaires, mais différents suivants le stade de la maladie.

- **Stade d'irritation vésicale**

Le principal signe, c'est la pollakiurie nocturne.

Le développement des nodules adénomateux près de l'urètre provoque l'irritation avec congestion permanente de la paroi urétrale. Il en résulte une hyperexcitabilité de la vessie. La gène mictionnelle est minime, on observe un retard et un affaiblissement du jet mictionnel.

A l'examen, le toucher rectal découvre une prostate augmentée en volume mais avec une consistance élastique assez ferme, homogène en tous points.

Malgré l'hyperthrophie, la prostate conserve une forme et une surface bien régulière.

A l'urographie intraveineuse, l'adénome laisse une empreinte sur la vessie. Son importance donne une idée du volume.

L'échographie par voie endorectale permet une volumétrie de l'adénome avec une grande précision et d'éliminer une éventuelle néoplasie associée.

L'examen de la prostate, urographie et le laboratoire sont suffisants pour établir le diagnostic et orienter le traitement.

Au **stade d'obstruction vésicale** la dysurie[1] passe au premier plan

- Attente prolongée pour uriner contrastant avec l'envie pressante
- Obligation de faire un effort abdominal de pousser pour donner de la force au jet
- Jet faible, ayant perdu sa belle courbe d'antan, jet de faible calibre
- Miction prolongée
- Miction n'en finissant pas de se terminer
- Gouttes retardataires après la miction, mouillant le linge.

A ce stade, la pollakiurie nocturne s'aggrave. Le patient est obligé de se lever 3 ou 4 fois par nuit. Elle devient diurne. Les reins répondent aux excitations d'origine urétrale par une augmentation de leur sécrétion surtout nocturne.

De plus, d'autres symptômes peuvent être associés.

- Sensation de pesanteur dans le périnée ou à l'anus
- Hématurie initiale
- Sensations de brûlure dans l'urètre lors de la miction.

A l'examen, le toucher rectal fournit les mêmes données que précédemment mais l'appréciation du retentissement urinaire est fondamentale.

Elle se base sur quatre examens :

- Le dosage de la créatininémie qui permet de se faire une idée de la fonction rénale. Son taux reste longtemps normal (< 12 mg/ L) tant que la vessie va.

- L'examen cytobactériologique de l'urine dépiste une éventuelle infection.

---

[1] *Difficulté à la miction.*

- L'urographie intraveineuse montre une "vessie de lutte" : paroi épaisse, contours crénelés.

Cette vessie permet un long temps la vidange complète de l'urine.

Plus tard, la persistance de l'urine dans la vessie témoigne de la décompensation de la lutte vésicale : l'existence de ce résidu d'urine est la traduction du fait que la vessie n'est plus assez puissante pour assurer la vidange complète.

- L'échographie vésicoprostatique donne une indication sur le volume de la prostate.

5.3. Les complications

Elles sont d'ordre obstructif ou infectieux.

- rétention urinaire aiguë
- hématurie initiale
- infection de l'appareil génito-urinaire
- lithiase vésicale
- lutte vésicale
- distension urinaire
- insuffisance rénale.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - ACTIVITE SUR L'ADENOME PROSTATIQUE

1. ETUDE CHEZ LE CHIEN (3-45)

Le chien apparait être le modèle animal le plus comparable à l'homme. Comme chez l'homme, la prostate est un organe compact entourant l'urètre au col de la vessie, ainsi l'hyperplasie bénigne de la prostate est présente spontanément.

Un rapport sur les derniers résultats d'analyses chez des chiens mentionne que le contrôle sonographique du volume prostatique de 10 chiens traités montre un retrait de 70 % de la valeur initiale après 100 jours en moyenne de traitement.

2. ETUDE SUR CULTURE DE CELLULE D'HBP (45)

Les analyses de culture de tissu humain montrent dans cinq sous fractions différentes du polysaccharide des effets inhibiteurs sur la croissance de cellules du tissu prostatique atteint d'adénome.

3. EFFET SUR LES RECEPTEURS HORMONAUX (47)

L'hormonodépendance de la prostate humaine est un phénomène depuis longtemps reconnu. Le rapport androgène/oestrogène s'abaisse avec l'âge ; les androgènes et les oestrogènes ont une influence sur l'évolution de la maladie. En effet, la carence d'androgène provoque l'involution de la prostate, les oestrogènes par un effet indirect diminuent la sécrétion de gonadotrophines de sorte que la synthèse des androgènes est inhibée.

Les modifications pathologiques de l'activité des enzymes et les modifications du pouvoir de liaison hormonal jouent un rôle dans la diminution de concentration en 5 α-dihydrotestostérone (DHT), métabolite le plus actif de la testostérone, dans le tissu prostatique.

L'important dans l'Hyperplasie Bégnine de la Prostate (HBP) est que le taux de Sexual Hormone Binding Globulin (S.H.B.G.), globuline de transport des hormones sexuelles, augmente ainsi que la liaison des androgènes à la SHBG

Chez le sujet âgé, le taux de testostérone et de DHT lié est beaucoup plus élevé que le taux de ces hormones libres. La carence en DHT provoque la prolifération du tissu glandulaire.

Dans les phases initiales de l'HBP, il semble possible de détruire le mécanisme pathogène en bloquant les points de fixation avec un stéroïde de structure analogue à celle de la testostérone mais sans activité biologique.

Schmidt (47), dans son essai avec l'ERU,montre que l'ERU diminue de 67% la capacité de liaison des androgènes à la SHBG dans le sérum et de 90% la liaison des androgènes aux récepteurs cytosoliques du tissu prostatique.

4. ETUDE PHARMACOCINETIQUE

4.1. In vitro

Dunzendorfer (22) réalise, in vitro, par microscopie fluorescente une étude qui montre le tropisme de l'ERU pour le tissu prostatique.

Après résection transurétrale, les cellules glandulaires du tissu périurétral sont cryofixées. Les cellules sont incubées dans une solution d'ERU. On observe alors une fluorescence granuleuse dans les cellules glandulaires dûe à la présence de scopoletine.

Le tissu non traité par l'ERU ne développe pas de fluorescence. Après traitement avec la suspension, les épithéliums glandulaires ont une fluorescence mais elle est beaucoup moins intense.

Les tissus de reins, de pancréas, de vessie ne deviennent pas fluorescents après incubation.

4.2. Chez l'homme

Une étude effectuée par Dunzendorfer (22) chez des patients atteints d'HBP montre par microscopie fluorescente le tropisme particulier de l'ERU pour la prostate. L'ERU, composé de complexes aromatiques, possède des propriétés fluorescentes.

4.2.1. Méthode

10 malades souffrant d'HBP de degré I et II en préopératoire participent à l'essai, 5 autres malades non traités constituent le groupe témoin.

Traitement : 3 fois 2 capsules ou 2 fois 2 capsules par jour pendant une à 12 semaines.

2 patients présentent un cancer de la vessie avec la prostate normale et sur 1 patient on prélève du tissu au niveau du pancréas et des reins.

Prélèvement par ectomie de la prostate.

Une congélation puis une étude microscopique des organes est effectuée.

4.2.2. Résultats

Chez les malades atteints d'un adénome de la prostate, une intense fluorescence granuleuse est observée.

Dans le groupe témoin, il y a absence de fluorescence.

Après incubation des tissus du groupe témoin avec la suspension d'ERU, une fluorescence granuleuse apparait mais moins nette et moins intense.

Ni dans la muqueuse vésicale, ni dans le tissu vésical cancéreux apparait une fluorescence alors que le tissu prostatique de ces malades la présente.

La fluorescence est absente dans les reins et le pancréas.

Ces méthodes confirment le tropisme prostatique de l'ERU.

B - AUTRES ACTIVITES

1. ANTIOEDEMATEUSE

D'après Wagner (59), les combinaisons de polymères de l'extrait aqueux seraient responsables de l'activité antioedémateuse.

Il est connu (58) que les polysaccharides de Sabal serrulata et d'Echinacea angusifolia possèdent des propriétés antiphlogistiques.

Cette activité est démontrée avec l'expérience de l'oedème à la carrageenane de la patte du rat.

Les analyses de Aussel (59) indiquent que les lectines prennent une part importante dans cette activité. Ceux-ci ont montré que les lectines disposent d'actions cytotoxiques immunoinductrices considérables et que par liaison avec des populations de lymphocytes T et activation du complexe T_3-Ti, elles peuvent entraîner un arrêt de la synthèse des prostaglandines.

2. Relaxant

Un brevet tchèque (12) rapporte son effet relaxant. En effet, une préparation à base de racines et de feuilles d'Urtica dioïca serait utilisée pour son effet relaxant musculaire, en massage après un sport intense.

ETUDE CLINIQUE

1 - ETUDE CLINIQUE DE BAZOTON®

1.1. Première étude histologique (61)

Les biopsies prostatiques de 31 hommes atteints d'HBP de degré I et II, traités par 2 fois 2 capsules de BAZOTON® (300 mg de ERU) montrent des modifications cytomorphologiques de la cellule prostatique en relation linéaire avec la durée de traitement.

Après traitement avec l'ERU, on a observé des modifications significatives du noyau et du cytoplasme qui sont probablement les conséquences du métabolisme cellulaire.

1.1.1. Méthode

31 hommes entre 59 et 82 ans participent à l'étude, tous atteints d'une HBP de degré I et II.

Traitement : malades traités par 2 fois 2 capsules de BAZOTON®

Une biopsie à 4-8-16 et 20 semaines après traitement est effectuée, puis un examen histologique.

1.1.2. Résultats

Les observations montrent : - des modifications du noyau
- augmentation de volume
- dégradation de la chromatine

Ces observations sont effectuées après 4 semaines de traitement chez 38,7 % des malades et après 20 semaines chez 80,6 %.

- des modifications du cytoplasme :
- oedème
- vacuolisation

Ces modifications commencent après celles du noyau mais elles augmentent linéairement.

Toutefois, chez 6 malades, après 20 semaines de traitement, il n'y a aucune modification.

Les modifications paraissent être réversibles ; à l'arrêt de la prise du médicament, elles sont moins nombreuses.

1.2. Deuxième étude histologique

Ziegler poursuit ses recherches sur les modifications cytomorphologiques (62).
Il étudie par microscopie fluorescente l'activité biologique de la cellule prostatique.
Il réalise un examen comparatif entre les cellules prostatiques traitées avec l'ERU et les cellules prostatiques normales,
Il utilise la sécrétion des cellules glandulaires comme paramètre du métabolisme cellulaire.

1.2.1. Méthode

Une biopsie chez 33 malades est réalisée avant et après traitement.

On laisse incuber les biopsies 2 heures à 37°C, dans une chambre humide avec des concentrations différentes d'ERU.

Après décantation, un lavage avec un tampon phosphate est réalisé.

L'observation est effectuée par microscopie sous lumière UV.

L'observation révèle des modifications cytomorphologiques :

- dilatation du noyau,
- dispersion de la chromatine,
- vacuolisation,
- gonflement hydropique[1]

Il calcule la relation entre les granules sécréteurs et le nombre de cellules prostatiques, en comparant ensuite le résultat avec celui des cellules prostatiques non modifiées.

1.2.2. Résultat

Après incubation des cellules prostatiques avec l'ERU, la fluorescence augmente de façon continue.

La diminution du nombre de granules sécréteurs est plus nette.

L'indice de granule est de 48 ± 6 % alors qu'il est de 76 ± 8 % pour les cellules prostatiques non traitées.

L'indice de granule pour les cellules glandulaires non atteintes d'adénome est de 89 ± 5 %.

---

[1] *Epanchement de sérosité dans une cavité naturelle du corps ou entre les éléments du tissu conjonctif.*

Par microscopie fluorescente, l'effet de l'ERU sur le métabolisme des cellules prostatiques n'est pas prouvé clairement.

L'augmentation de la fluorescence est peut être dû à un effet osmotique induit par une quantité d'ERU trop importante.

On utilise les granules sécréteurs comme paramètre, il faut savoir que les épithéliums jeunes ont un indice de granule voisin de 100 % donc beaucoup plus élevé par rapport aux épithéliums d'un adénome et les granules sécréteurs sont absents dans les cellules tumorales.

Par contre la diminution significative de l'indice de granule dans les tissus où les noyaux et le cytoplasme ont subit des transformations dues à l'ERU est équivalent à la réduction de l'activité biologique des cellules glandulaires.

Après évaluation de l'efficacité de l'ERU sur le plan histologique, des essais non comparatifs ont été réalisés près de patients souffrant d'HBP.

1.3. Premier essai clinique

Stahl (50) utilise comme paramètre la nycturie[1].

La fréquence de cette nycturie a les avantages suivants :

- elle est facile à déterminer
- elle est d'une incommodité tellement désagréable que les malades se prêtent facilement à l'étude.

1.3.1. Méthode

4 051 patients atteints d'HBP présentant une pollakiurie nocturne.

Traitement : 2 fois 2 capsules de BAZOTON® par jour pendant 10 semaines.

Pendant les 10 premières semaines, on relève une fois par semaine la fréquence de la nycturie.

1.3.2. Résultats

106 exclusions car la valeur de départ de la nycturie n'est pas fiable.

Les 3 945 malades sont partagés en 4 groupes.

Nbre de patients	Groupe	Fréquence des mictions	
		Journalière	Hebdomadaire
384	1	1	0 à 7
2 464	2	1 à 3	8 à 21
961	3	3 à 5	22 à 35
136	4	plus de 5	36 et plus

[1] *Excrétion urinaire à prédominance nocturne.*

On constate (Tableau n°1) que la fréquence de la miction a diminué exponentiellement pendant la thérapie avec le BAZOTON[R].

Après 8 à 9 semaines de traitement, la fréquence diminue de 50% pour les groupes 2.3.4.

Le graphique du groupe 1 est moins nette car plusieurs malades ont une nycturie cardiogénique[1].

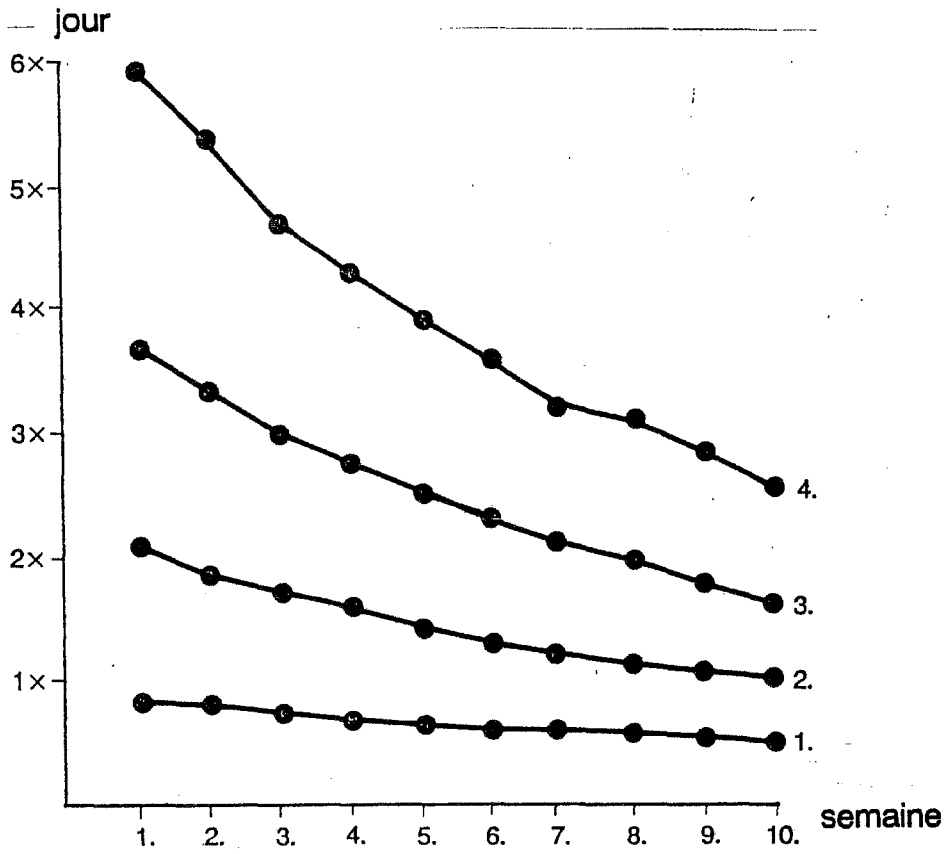


TABLEAU N°1 (50)

[1] *D'origine cardiaque.*

1.4. Deuxième essai clinique

Djulepa (20) montre l'intérêt de l'ERU dans le traitement conservatif.
Il se sert de plusieurs critères pour réaliser son étude :

- urine résiduelle
- incommodité mictionnelle
- prostatite chronique

Son étude s'est déroulée sur deux ans. Le rétablissement subjectif et objectif ne commencent qu'après plusieurs semaines de traitement par le BAZOTON®.

Les douleurs prostatiques sont dues à une congestion prostatique provoquée par l'inactivité. La conséquence en est l'augmentation de la miction et la diminution du débit.

1.4.1. Méthode

105 malades entre 25 et 87 ans participent à l'essai
Traitement 2 fois 1 capsule de BAZOTON® par jour pendant 3 mois à 2 ans.
Le dosage de l'urine résiduelle (critère objectif) est effectué.

Les 105 malades ont des pathologies différentes. La répartition est la suivante :

Adénome prostatique avec résidu urinaire	85
Adénome prostatique avec rétention urinaire	4
Malades après résection transurétrale avec résidu urinaire	3
Carcinome de la prostate	3
Prostatisme chronique	10

Quelque soit le degré de l'hyperplasie, les symptômes ne diminuent qu'après quelques semaines.

1.4.2. Résultats

Maladies	Nombre de malades	Etat de santé	
		Amélioré	Atténué
HBP avec			
Résidu urinaire 0-5 ml	3	3	0
Résidu urinaire 10-50 ml	68	52	2
Résidu urinaire 60-150 ml	10	9	1
Résidu urinaire 160-400 ml	4	3	1
HBP avec rétention urinaire	4	0	2
Résection transurétrale avec résidu	3	2	1
Carcinome de la prostate avec résidu	3	1	0
Prostatisme chronique	10	9	0

Chez les 19 malades, l'état de santé n'a pas changé.

La détermination de débit pose des problèmes donc l'observation de l'urine résiduelle est importante.

Les mictiogrammes sont difficiles à reproduire et souvent incomparables à cause des variations de valeurs initiales.

Chez la plupart des malades traités avec le BAZOTON[R], l'urine résiduelle a nettement baissée, le débit s'est amélioré, les incommodités de miction sont atténuées.

2. ETUDE CLINIQUE : ERU VERSUS TADENAN®

Deux études sont réalisées pour comparer l'efficacité de l'ERU par rapport aux spécialités phytothérapiques déjà utilisées : à savoir, les fractions lipidiques de PYGEUM AFRICANUM (TADENAN®) de SERENOA REPENS (PERMIXON®), de CUCURBITA PEPO (huile de graine de courge) ou encore HYPOXIS ROOPERI d'Afrique du Sud active par son ß sistostérol (31).

2.1. Première étude (4)

Elle porte sur 67 patients qui ont tous subit une exploration clinique (toucher rectal) biologique (ECBU, créatinine) échographique (évaluation du volume prostatique et du résidu vésical post mictionnel (RVPM)).

Trois critères d'évaluation sont retenus :

- nycturie
- volume prostatique
- RVPM

2.1.1. Méthode

Ils sont traités avec une cuillère à café 3 fois/jour, avant les repas.

Les malades sont examinés :

à T_0 début de traitement
T_{15} après 15 jours
T_{90} après 3 mois
T_{180} après 6 mois.

Les malades sont répartis en 3 groupes :

- Groupe 1 : 12 malades
  nycturie ≤ 2
  Age 62 ans
- Groupe 2 : 27 malades
  nycturie ≤ 3
  Age 71 ans

- Groupe 3 28 malades
nycturie > 2
Age 72 ans

2.1.2. Résultats

Se reporter au Tableau n°2. pour les résultats détaillés.

Groupe	Nombre de malades améliorés	nycturie	Volume prostatique	RVPM
1	10	+++	o	+
	2	++	o	+
2	13	+++	+	+
	10	++	+	o
	4	o	+	o
3	7	+++	o	++
	17	++	o	+
	4	o	o	o

Il semble paradoxal de constater une amélioration des troubles fonctionnels de l'HBP sans diminution du volume prostatique.

Ce fait est dû à des facteurs anatomiques de la structure prostatique et au caractère anatomopathologie de l'adénofibrome.

En effet, l'HBP touche électivement la prostate crâniale dont la structure interne est constituée d'acini glandulaires.

La prostate entoure la majeure partie de l'urètre donc toute augmentation du volume prostatique, par oedème des acini se fera au dépens de la lumière urétrale qui par compression entrainera la dysurie. Le support conjonctivomusculaire, quant à lui, dégénère en fibrome.

Il semblerait que l'ERU ait une action inhibitrice de la DHT au niveau du récepteur (par inhibition de la 5 α réductase) mais surtout une action antioedemateuse par réduction de la perméabilité capillaire. La résultante est une diminution du volume des acini avec libération de l'urètre et amélioration fonctionnelle.

	NYCHTURIE			VOLUME PROSTATIQUE			RÉSIDU PROSTATIQUE			AGE	ECBU	URÉE	CRÉATI-NINE
	t 0	t 90	t 180	t 0	to 90	t 180	t 0	t 90	t 180				
1	C >3	0	0	42	40	40	130	20	20	60	–	0,30	10
2	C > 3	0	0	58	59	57	100	30	30	70	–	0,40	14
3	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	42	43	40	150	70	68	77	–	0,42	10
4	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	40	37	39	125	68	65	82	–	0,50	15
5	C > 3	⩾ 3	⩾ 3	68	55	66	240	180	180	78	–	0,46	13
6	A ⩽ 2	0	0	32	30	30	130	30	22	60	–	0,42	13
7	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	70	70	70	30	20	20	86	–	0,40	14
8	C > 3	⩽ 2	0	70	65	65	165	100	100	69	–	0,56	16
9	B ⩽ 3	0	0	24	24	20	40	10	10	67	–	0,42	15
10	B ⩽ 3	⩽ 3	⩽ 2	56	56	56	28	28	28	72	–	0,32	9
11	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	75	75	70	89	78	78	54	–	0,30	12
12	A ⩽ 2	0	0	35	33	35	137	32	0	57	–	0,34	8
13	C > 3	0	0	36	30	31	35	30	30	66	–	0,31	12
14	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	55	45	42	42	30	30	66	–	0,34	12
15	A ⩽ 2	0	0	26	20	24	96	28	28	58	–	0,39	10
16	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	62	60	60	150	85	89	71	–	0,54	16
17	B⩽ 3	0	⩽ 1	26	20	22	93	22	24	69	–	0,50	13
18	B ⩽ 3	1	0	48	48	48	30	30	30	68	–	0,46	14
19	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	37	35	32	46	44	44	64	–	0,44	14
20	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	70	69	72	208	96	100	65	–	0,28	12
21	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	68	66	66	157	72	60	69	–	0,52	16
22	B ⩽ 3	0	0	35	22	20	40	12	10	71	–	0,58	18
23	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	39	37	32	172	67	60	82	–	0,52	16
24	C > 3	0	0	45	25	22	54	5	0	71	–	0,44	17
25	B ⩽ 3	⩽ 3	⩽ 3	68	59	62	248	245	220	74	–	0,44	14
26	B ⩽ 3	0	0	50	50	50	30	20	20	68	–	0,35	12
27	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	65	62	60	100	80	78	77	–	0,28	10
28	A ⩽ 2	2	2	30	25	25	110	85	80	55	–	0,30	9
29	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	54	52	52	185	85	80	79	–	0,45	15
30	B ⩽ 3	⩽ 3	⩽ 3	66	66	66	11	125	115	68	–	0,46	14
31	C > 3	0	0	45	36	30	85	0	0	63	–	0,42	14
32	A ⩽ 2	0	0	25	20	20	132	5	0	56	–	0,40	11
33	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	51	50	50	220	155	200	79	–	0,52	16
34	B ⩽ 3	0	0	38	30	30	35	0	5	69	–	0,48	10
35	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 2	69	68	70	138	140	140	77	–	0,52	16
36	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	40	42	40	102	36	30	85	–	0,58	18
37	A ⩽ 2	0	0	58	56	56	42	42	40	66	–	0,48	12
38	B ⩽ 3	0	0	28	29	20	175	10	18	80	–	0,58	18
39	C > 3	0	0	44	40	41	77	0	0	66	–	0,48	10
40	A ⩽ 2	0	0	50	50	51	96	18	8	53	–	0,44	14
41	A ⩽ 2	0	0	52	52	52	45	44	42	67	–	0,50	13
42	B ⩽ 3	⩽ 3	⩽ 3	41	40	42	240	210	225	80	–	0,56	18
43	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	62	62	60	189	120	130	85	–	0,56	17
44	B ⩽3	0	0	37	30	27	118	7	5	67	–	0,46	14
45	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	59	58	58	150	140	140	81	–	0,54	16
46	B ⩽ 3	0	0	32	31	31	170	5	0	73	–	0,50	11
47	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	64	61	62	250	180	190	87	–	0,50	13
48	B ⩽3	0	0	66	32	30	105	7	0	71	–	0,42	14

TABLEAU N°2 (4)

	NYCHTURIE			VOLUME PROSTATIQUE			RÉSIDU PROSTATIQUE			AGE	ECBU	URÉE	CRÉATI-NINE
	t 0	t 90	t 180	t 0	to 90	t 180	t 0	t 90	t 180				
49	B >3	0	0	29	20	21	110	10	15	66	—	0,46	15
50	C > 3	⩾ 3	⩾ 3	57	54	54	148	150	150	72	—	0,51	17
51	A ⩽ 2	0	0	58	30	30	26	28	28	66	—	0,50	12
52	C > 3	0	0	29	25	24	100	0	0	59	—	0,34	11
53	C > 3	⩽ 2	⩽ 2	66	66	66	178	110	100	73	—	0,49	14
54	B ⩽ 3	0	0	27	25	22	180	20	5	60	—	0,39	13
55	C > 3	⩽ 2	⩽ 1	44	42	41	245	70	50	68	—	0,57	18
56	A ⩽ 2	0	0	50	50	50	250	28	28	63	—	0,48	10
57	C > 3	⩾ 3	⩽ 2	69	68	65	167	150	100	76	—	0,55	17
58	B ⩽ 3	0	0	27	21	23	130	40	40	63	—	0,35	11
59	A ⩽ 2	0	0	40	43	43	170	8	10	65	—	0,46	15
60	A ⩽ 2	⩽ 2	⩽ 1	64	64	64	34	32	34	78	—	0,52	16
61	C > 3	⩽ 2	0	51	50	50	125	60	50	57	—	0,30	8
62	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	30	31	30	56	54	54	81	—	0,58	18
63	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 2	44	42	41	150	40	50	73	—	0,56	16
64	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 2	38	38	40	180	60	60	69	—	0,40	11
65	C > 3	⩾ 3	⩽ 2	68	69	70	110	85	88	78	—	0,56	18
66	B ⩽ 3	⩽ 2	⩽ 1	45	40	45	150	70	65	73	—	0,54	16
67	B ⩽ 3	0	0	25	25	25	38	0	0	62	—	0,31	12

L'action antioedemateuse se manifeste très rapidement (3ème semaine) mais l'impact sur la composante fibromateuse est moins évidente.

Le RVPM est fonction de la libération de la lumière urétrale et aussi de la force d'éjection du muscle vésical (vessie de lutte).

Il est à souligner que l'âge de l'adénome est un paramètre important. Effectivement plus il est vieux, plus il sera fibrosé.

L'essai montre que plus la nycturie est élevée plus elle est difficile à faire disparaître, l'ERU serait efficace sur des adénofibromes quand la nycturie est ≤ 2.

Son effet semble persister 45 jours en moyenne après l'arrêt du traitement, ce qui permettrait de réaliser des fenêtres thérapeutiques.

2.2. Deuxième étude (28)

Les patients choisis ont une symptomatologie de prostatisme (dysurie, pollakiurie diurne, nycturie, réduction de la force du jet, sensation de mauvaise vidange) et une augmentation du volume prostatique.

2.2.1. Méthode

Ils sont traités par 30 gouttes 3 fois/jour, l'évaluation porte sur les signes cliniques, le volume prostatique, le RVPM à JO et J 60.

2.2.2. Résultats

Après un mois de traitement, on observe une régression nette de la symptomatologie, la nycturie diminue de 77,30 %.

Après un minimum de 2 mois, l'échographie montre dans 8 cas sur 10, une diminution très nette du RVPM de 65,64 %. Pour les 2 autres cas, le RVPM était déjà très faible au départ.

L'interprétation du volume prostatique est difficile. Sur l'ensemble des cas, la diminution du volume prostatique est de 25,95 %.

2.3.2. Comparaison de son efficacité

Il apparait que sur 2 paramètres : nycturie et RVPM, le résultat par l'ERU soit supérieur en efficacité par rapport au deux autres drogues.

	Rapport avant et après traitement	Amélioration
NYCTURIE		
Serenoa repens	2,06	42 %
Pygeum africanum	1,60	38 %
ERU	4,60	77,3 %
RVPM		
Serenoa repens	1,11	100 %
Pygeum africanum	0,96	-4,0 %
ERU	2,91	65,6 %

Evaluation des résultats	Nombre de patients	
	Amélioré	Sans chang.
Serenoa repens	18	2
Pygeum africanum	12	7
ERU	9	1

3. ETUDE CLINIQUE : ERU VERSUS PLACEBO

L'efficacité de l'ERU est évalué au cours de deux essais réalisés en double aveugle.

3.1. Première étude (18)

L'évaluation fait appel à des critères reconnus par la FDA (Food and Drug Administration).

- diagnostic précis de l'HBP
- RVPM constant

(malades avec un résidu > 150 ml sont exclus)

- le débit urinaire ≤ 10 ml/s
- le débit maximal ≤ 15 ml/s.

3.1.1. Méthode

Etude en double aveugle avec 79 patients répartis en 2 groupes.

Le traitement est 2 fois 1 capsule/jour pendant 6 à 8 semaines.

Les critères d'évaluation choisis sont :

- symptomatologie subjective (dysurie, fréquence des mictions, qualité du jet urinaire),
- détermination du débit urinaire (débit moyen et débit maximal en début et fin de thérapie).
- détermination de l'urine résiduelle.

Les malades avec un débit moyen de plus de 10 ml/s et un débit maximal de plus de 15 ml/s n'ont pas été exclus de l'étude mais leurs résultats n'ont été pris en compte pour l'exploitation des résultats.

Si bien que 72 malades ont été entièrement évalués : - 35 pour le groupe ERU
- 37 pour le groupe placebo.

3.1.2. Résultats

Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes, en ce qui concerne la symptomatologie subjective, elle est améliorée de façon comparable dans les deux groupes.

3.1.2.1. Débimétrie

C'est une analyse qualitative et quantitative du débit urinaire.
Il est important que la détermination soit effectué toujours à la même heure.

	ERU			PLACEBO		
	Avant	Après		Avant	Après	
Volume de la miction (ml)	282	292	**+10**	291	289	**-2**
Temps (s)	31	27	**-4**	31,6	31,3	**-0,3**
Débit moyen (ml/s)	9,4	10,7	**+1,3**	9,3	9,5	**+0,2**
Débit maximal (ml/s)	13,8	15,4	**+1,6**	13,9	13,2	**-0,7**
Temps de l'augmentation du débit (s)	6,1	5,2	**-0,9**	6,2	6,1	**-0,1**

Pour le groupe ERU :
- amélioration du volume de la miction (+10 ml)
- réduction du temps de la miction (4 s) 13 %
- augmentation du débit moyen de façon significative (+1,3 ml/s) soit 14 %.
- augmentation du débit maximal (+1,6 ml/s)
- diminution du temps d'augmentation du débit.

Pour le groupe placebo :
La variation est réduite et non caractéristique.

3.1.2.2. Quantité d'urine résiduelle

Le dosage précis de l'urine résiduelle est très important car il permet d'opter pour un traitement conservateur ou pour une opération.

Les malades sont divisé en deux groupes :

Groupe 1. : Evaluation exacte de l'urine résiduelle

Le dosage est réalisé par cathétérisme avant et après thérapie.

Groupe 2. : Estimation de l'urine résiduelle

Le dosage est effectué par sonographie

	ERU			PLACEBO		
	N	Avant	Après	N	Avant	Après
Cathétérisme volume	13	94,4	56	12	75	68,8
Sonographie volume	17	94,7	72	14	85	112,94
Cathétérisme Sujets avec des des valeurs < 100 ml	8	61	29	4	35	30

30 malades du groupe ERU présentent des valeurs exploitables. L'amélioration est de plus de 40 % pour les 13 du groupe 1 et est de 24 % pour le groupe 2.

26 malades du groupe placebo présentent des valeurs d'urine résiduelle exploitables. L'amélioration est seulement de 8,3 % pour les 12 du groupe 1 et pour les 14 du groupe 2, on observe une aggravation de 32,9 %.

Chez les malades avec des valeurs d'urine résiduelle < 100 ml, on constate une diminution de volume dans le groupe ERU et aucun changement dans le groupe placebo.

Par conséquent, le traitement est plus efficace chez les personnes qui ont des vessies toniques.

3.2. Deuxième étude (57)

3.2.1. Méthode

Etude en double aveugle avec 50 patients atteints d'une HBP de degré I et II.
Le traitement est de 1 gélule 2 fois/jour pendant 9 semaines
Les malades avec un RVPM > 150 ml sont exclus.
Evaluation à la 3e, 6e et 9e semaine
Critères d'évaluation choisis sont :

- symptomatologie subjective
- mesure du débit : moyen, maximal
- temps pour atteindre le débit maximal
- examensbiochimiques et bactériologiques
- dosages hormonaux : Testostérone
  SHBG
  DHT
  phosphatase acide prostatique
- biochimie sanguine : urée, créatinine

3.2.2. Résultat

9 malades se sont retirés de l'étude.
3 malades du groupe ERU et 6 du groupe placebo.
Les causes sont :

- infection (1)
- suspicion de carcinome (1)
- absence d'efficacité (2)
- effets secondaires indésirables (4) (constipation-diarrhée-gastralgie-météorisme[1])
- intervention chirurgicale (1)

A la fin de l'étude, il reste 22 malades pour le groupe placebo et 19 pour le groupe ERU.

Dans cette étude, comme dans la première, les signes subjectifs (la dysurie, le retard à l'émission du jet, la force du jet)sont significativement améliorés dans les deux groupes.

---

[1] *Gonflement de l'abdomen par des gaz contenus dans l'intestin.*

Pour exploiter les autres critères d'évaluation, on se sert de la différence entre la première et la dernière estimation.

Par rapport aux critères subjectifs, ceux-ci montrent des différences significatives entre le groupe ERU et le groupe placebo :

- Volume de la miction :
  augmentation de 43,7 % sous ERU
  diminution de 9 % sous placebo
- Débit maximal :
  augmentation de 8,6 % sous ERU
  diminution de 8,6 % sous placebo
- Débit moyen et RVPM
  les 2 groupes sont comparables
- Taux de SHBG
  diminution de 2,43 nmol sous ERU
  augmentation continue sous placebo
- Dosage : T. DHT. PA
  Les 2 groupes sont comparables.

L'atténuation des critères subjectifs chez les 2 groupes de malades est la preuve du placebo : effet rencontré chez les malades qui n'espèrent pas être opérés.

La non diminution du RVPM est peut être due à des valeurs initiales d'urine résiduelle non homogènes.

L'augmentation de la miction et du débit maximal est la conséquence d'une diminution de pression urétrale.

Des malades, en attente d'une prostatectomie, ne sont pas aptes pour une telle étude.

L'ERU a une action principalement chez des malades atteints d'HBP de degré I pour laquelle l'évacuation de la vessie est encore plus ou moins complète et le taux d'urine résiduelle est peu élevé.

UTILISATION

L'ERU est commercialisé en Allemagne depuis 1986 sous le nom de BAZOTON^{R} (43), et en Suisse sous le nom de SIMIC^{R}.

Les gélules sont dosées à 300 mg d'ERU.

La posologie est de 2 fois 2 capsules par jour.

L'indication est le traitement symptomatique des troubles mictionnels tels que pollakiurie, nycturie, dysurie et rétention urinaire dus à l'hyperplasie bénigne de la prostate de degré I et II.

L'ERU ne présente pas d'effets indésirables, ni de contre indication.

En France, la racine d'ortie (Urtica dioïca L) est inscrite dans l'Avis aux Fabricants 90-22 bis concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plante (38).

On lui reconnait l'indication suivante : traditionnellement utilisé comme adjuvant dans les troubles de miction d'origine prostatique.

CONCLUSION

L'ortie dioïque, Urtica dioïca, est une plante vivace de réputation très ancienne en France.

Elle appartient à la famille des Urticacées, famille qui regroupe 5 tribus et de nombreuses espèces (environ 550). La tribu des Urérées ou Urticées est la seule qui se caractérise par la présence de poils urticants. Ces poils urticants font que cette plante est très bien connue du public et plus particulièrement des enfants qui se frottent à elle souvent en jouant aux bords des sentiers et des décombres.

L'ortie dioïque est la plante la plus importante de la tribu, la distinction avec les autres espèces (U. urens, U. membranacea, U. pilulifèra) se fait par les fleurs.

Les parties aériennes sont utilisées depuis toujours dans différents domaines : en usage interne comme hémostatique, hypoglycémiant, cholagogue, antirhumatismal, antigoutteux et en usage externe comme révulsif.

Mais la plupart de ces indications sont plus basées sur des utilisations traditionnelles et non sur des études pharmacologiques et cliniques approfondies.

De nos jours, l'ortie est toujours traditionnellement utilisée en thérapeutique pour ses activités antirhumatismales, duirétiques et dermatologiques.

Notre étude porte essentiellement sur les racines d'Urtica dioïca. L'Avis aux Fabricants 90-22 bis concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plante lui reconnait une utilisation dans le traitement des troubles liés à l'adénome prostatique.

La composition chimique de la racine a été étudiée. Des chercheurs, en particulier, allemands ont identifié des stérols, phénols, lignanes, polysaccharides et lectines.

Ils ont fait d'un extrait méthanolique une préparation standardisée sous le nom d'ERU.

Actuellement, une spécialité pharmaceutique à base d'ERU est commercialisée en Allemagne et en Suisse pour le traitement de l'adénome prostatique.

Pour expliquer cette activité, les études pharmacologiques menées jusqu'alors montre que l'ERU bloque la capacité de liaisan des androgènes à la SHBG dans le sérum et la liaison des androgènes aux récepteurs cytosoliques du tissu prostatique.

Les lectines et le polysaccharide jouent un rôle dans l'activité antioedémateuse liée au prostatisme. Ils bloqueraient la synthèse des prostaglandines en se combinant à certaines populations de lymphocytes T et en activant le complexe T_3-Ti.

Au terme de cette étude, nous constatons que les premières études cliniques réalisées avec l'ERU pour le traitement de l'adénome prostatique de degré I et II donnent des résultats satisfaisants.

Les résultats de l'évaluation des signes objectifs (volume prostatique, résidu vésical post mictionnel et débit) montrent une supériorité statistiquement significative de l'ERU par rapport au placebo et aux autres thérapeutiques (TADENAN^R, PERMIX ON^R).

Au niveau histologique, les résultats montrent des modifications cytomorphologiques (dilatation du noyau, dispersion de la chromatine, vacuolisation, gonflement hydropique) allant dans le sens d'une réduction de l'activité des cellules glandulaires.

La racine d'Urtica dioïca est un agent thérapeutique intéressant qui nécessite des études pharmacologiques (cinétique et dynamique) plus poussées.

Elle ouvre une voie de recherche intéressante pour les fondamentalistes et les cliniciens.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALKEN CE.**
Abrégé d'urologie
Masson-Paris, 1984, 231-234.

2. **ANONYME**
Lectin schützt Brennesseln vor Pilzen
Chemie in unserer Zeit, 1989, 23 (6), 212-212.

3. **ARVIS G.**
Andrologie II
Maloine-Paris, 1989, 659-663, 893, 895-900-903, 1033-1042

4. **BELAICHE P., LIEVOULT O.**
Contribution au traitement des troubles fonctionnels de l'adénome prostatique par l'extrait fluide de racine d'Urtica urens/dioïca.
Phytothérapy, 1989, 29, 11-17

5. **BEZANGER-BEAUQUESNE L., GARNIER G., DEBRAUX G.**
Ressources médicinales de la flore française
Vigot-Paris, 1961, I, 340-343.

6. **BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS N., TORCK M.**
Les plantes dans la thérapeutique moderne.
Maloine-Paris, 1986, 429.

7. **BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS N., TORCK M., TROTTIN F.**
Plantes médicinales des régions tempérées.
Maloine-Paris, 1990, 68-69.

8. **BROEKAERT W.F., VAN PARIJS J., LEYNS F., JOOS H., PEUMANS W.J.**
A chitin binding lectin from stinging nettle rhizomes with antifungal properties
Science, 1989, 245, 1 100-1 102.

9. **BRONCANO F.J., REBUELTA M., LAZARO-CARRASCO M.J., VIVAS J.M.**
Estudio del efecto sobre musculatura lisa uterina de distintio preparados de las hojas de Urtica dioïca L.
An. Real. Acad. Farm, 1987, 53 (1), 69-76.



10. **BRONCANO F.J., REBUELTA M., VIVAS J.M., DIAZ M.P.**
Estudio de diferentes preparados de Urtica dioïca L sobre SNC
An. Real. Acad. Farm, 1987, 53 (2), 284-291.

11. **BRONCANO F.J., REBUELTA M., VIVAS J.M., SERRANILLOS FDEZ M.G.**
Etude de l'effet sur le centre cardiovasculaire de quelques préparations d'Urtica dioïca L.
Plant. Méd. et phytother, 1984, 17 (4), 222-229.

12. **CEE A., JANOSIK J.**
Massage préparation to increase blood supply and relaxation of muscle after sport performance
BREVET
CS 1193.10 - 660715 CZECH, 2PP

13. **CHAPOT M.P., PEUMANS W.J., STROSBERG A.D.**
Extensive homologies between lectins from non leguminous plants.
FEBS Lett, 1986, 195 (2), 231-234.

14. **CHAURASIA N., WICHTL M.**
Phénylpropane und Lignane aus der Wurzel von Urtica dioïca L
DTSCH. Apoth. ZTG, 1986, 126 (29), 1 559-1 563.

15. **CHAURASIA N. WICHTL M.**
Scopoletin, 3-ß-Sitosterin und Sitosterin-3-ß-D-glucosid aus Brennesselwurzel (Urticae radix)
DTSCH. Apoth. ZTG, 1986, 126 (3), 81-83.

16. **CHAURASIA N., WICHTL M.**
Sterol and steryl glycosides from Urtica dioïca
J. Nat. Prod., 1987, 50 (5), 881-885.

17. **CRETE P.**
Précis de botanique
Systématique des angiospermes
Masson. Paris, 1965, II, 75-81-96-97.

18. **DATHE G., SCHMID H.**
Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie
Doppelbindstudie mit Ektraktum Radicis Urticae (ERU)
Urologue B, 1987, 27, 223-226.

19. **DEYSSON Guy**
Cours de Botanique générale 4e série- Tome II.
Organisation et classification des plantes vasculaires
2e partie systématique.
S.E.D.E.S., Paris, 1979, 210-214.

20. **DJULEPA J.**
Prostata : So läßt sich die Restharn-Menge reduzieren
Ariztlichepraxis, 1982, 34 (63), 2199.

21. **DUGAST Nadine**
L'ortie dioïque (Urtica dioïca L)
Urticacées en phytothérapie
Etude bibliographique
Thèse Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Nantes 90.

22. **DUNZENDORFER U.**
Der Nachweis von Reaktionseffekten des Extraktum Radicis Urticae (ERU) im menschlichen Prostatagewebe durch Fluoreszenzmikroskopie.
Zchr. für. phytother., 1984, 5 (2), 800-804.

23. **EVANS W.C.**
Trease and Evan's Pharmacognosy
Baillière Tindall-London, 1989, 42-170.

24. **FAURON R., MOATTI R.**
Guide pratique de phytotherapie
Maloine-Paris, 1984, 148-220-284-355-518-521-568-588-570-617-624-625-709-713-810-818.

25. **FOURNIER P.**
Les quatres flores de France
P. Lechevalier. Paris, 1961, 235.

26. **GARNIER M. DELAMARRE V.**
Dictionnaire des termes de médecine
Maloine. Paris, 1989, 264-615-702-137-420-561.

27. **GIRRE L.**
Connaitre et reconnaitre les plantes médicinales
Ouest France. Rennes, 1980, 244-245.

28. **GOETZ P.**
Die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie mit Brennesselwurzeln.
Z. phytother., 1989, 10 (6), 175-178.

29. **HALLARD F.**
Phytothérapie
Masson- Paris, 1988, 36-52-83-89-130-132-197-231.

30. **HEGNAUER R.**
Chemotaxonomie der pflanzen
Birkhausseur Verlag Basel, 1973, 629-637.

31. **HEINZL S.**
Phytopharmaka besser als ihr Ruf ?
Dtsch- Apoth. Ztg, 1982, 122 (46), 2370-2372.

32. **KRAUSS-R., SPITELLER-G.**
Phenolic compounds from roots of urtica dioïca
Phytochemistry, 1990, 29, 5, 1653-1659.

33. **KRIVENKO V.V., POTEBNIA G.P., LOIKO V.V.**
Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants
Vrach. Delo, 1989, 3, 76-78.

34. **LASHERAS-B, TURILLAS P., CENARRUZABEITIA E.**
Etude pharmacologique préliminaire de Prunus spinosa L., Amelanchier ovalis medikus, Juniperus communis L et Urtica dioïca l. .
Plant. med. phytother, 1986, 20 (6) 219-226.

35. **LABORATOIRE ARDEVAL**
Communication personnelle

36. **LE MOAL. M.A., TRUFFA-BACHI P.**
Urtica dioïca agglutinin, a new mitogen for murine T. lymphocytes
Cell. immunol, 1988, 115 (1), 24-35.

37. **LECLERC M.**
Précis de phytothérapie
Thérapeutique par les plantes françaises
Masson-Paris, 1983, 124-125.

38. **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE**
Médicaments à base de plantes.
Avis 90-22 bis, 1990, 26-28-34.

39. **PARIS R.R., MOYSE H.**
Matières médicales
Masson-Paris, 1967, 2, 96.

40. **PARTOUCHE KAHN Laurence**
Contribution à l'étude de l'ortie : Urtica dioïca L.
Thèse Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Lyon 1986.

41. **PERROT E.M.**
Matières premières usuelles du règne végétal
Thérapeutique. Hygiène. Industrie.
Masson-Paris VI, 1943-1944, 1, 742-746.

42. **PEUMANS W.J., DE LEY M., BROEKAERT W.F.**
An usual lectin from stinging nettle (Urtica dioïca) rhizomes
FEBS, 1984, 177 (1), 99-103.

43. **ROTE LISTE 1987**
BAZOTON®, 81.116.

44. **SAMAT Martine**
Contribution à l'étude du genre urtica
botanique, cytologie, toxicologie.
Thèse diplôme d'état de docteur en pharmacie. Aix Marseille 2-1984.

45. **SCHILCHER H., BOESEL R., EFFENBERGER St., SEGEBRECHT S.**
Neuere Untersushungsergebnisse mit aquaretisch, antibakteriell und prostatotrop wirksamen Arzneipflanzen
Urologe B., 1989, 29, 269-271.

46. **SCHILCHER H. EFFENBERGER S.**
Scopoletin und ß-Sitosterol-zwei geeignete Leitsubstanzen für Urticae dioïca
Dtsch. Apoth. Ztg, 1986, 126 (3), 79-81.

47. **SHMIDT K.**
Die Wirkung eines Radix Urticae Extrakts und einzelmer Nebenextrakte auf das SHBG des Blutplasmas bei der benignen Prostatahyperplasie
Fortschr der Medizin, 1983, 101 (5), 713-716.

48. **SHARMA B.B, VARSHNEY M.D., GUPTA D.N., PRAKASH A.O.**
Antifertility screening of plants. Part. I. Effect of ten indigenous plants on early pregnancy in albino rats.
Int. J. Crude. Drug. Res, 1983, 21 (4), 183-187.

49. **SHIBUYA N., GOLDSTEIN N.J., SHAFER J.A., PEUMANS W.J., BROEKAERT W.F.**
Carbonhydrate binding properties of the stinging nettle (Urtica dioïca) rhizome lectin
Arch. Biochem. Biophys, 1986, 249 (1), 215-24.

50. **STAHL H.P.**
Die Therapie prostatischer Nykturie
Z.F.A., 1984, 60 (3), 128-132.

51. **SWANSTON Flatt. S.K., DAY-C., FLATT. P.R., GOULD B.J., BAILEY C.J.**
Glycaemic effects of traditional european plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice
Diabete. Res, 1989, 10, 69-73.

52. **TUTIN T.G., HEYWOOD V.H., BURGES N.A., MOORE D.M., VALENTINE D.H., WALTERS S.M., WEBB D.A.**
Flora Europa
Cambridge at the university press, 1964, 1, 67-69.

53. **VALNET J.**
Phytothérapie
Traitement des maladies par les plantes.
Maloine-Paris, 1979, 595-597.

54. **VAN DAMME E.J.M., BROEKAERT W.F., PEUMANS W.J.**
The Urtica dioïca agglutinin is a complex mixture of isolectins
Plant physiol, 1988, 86 (2), 598-601.

55. **VAN HELLEMONT J.**
Compenduim de phytothérapie
APB, Bruxelles, 1985, 413-414.

56. **VIGNEAU C.**
Plantes médicinales thérapeutiques et toxicité.
Masson-Paris, 1985, 32-79-84-107-109.

57. **VONTOBEL H.P., HERZOG R., RUTISHAUSER G., KRES H.**
Ergebnisse einer Doppelbindstudie über die Wirksamkeit von ERU. Kapseln in der konservativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.
Urologe A, 1985, 24, 49-51.

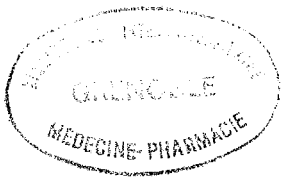
58. **WAGNER M., FLACHSBARTH H.**
Über ein neues antiphlogistisches Wirkprinzip aus Sabal serrulata I et II
Planta méd., 1981, 41, 244-251.
Planta méd., 1981, 41, 252-258.

59. **WAGNER H., WILLER F., KREHER B.**
Biologisch aktive Verbindungen aus dem Wasserextrakt von Urtica dioïca
Planta medica, 1989, 55 (5), 452-454.

60. **WICHTL M.**
Teedrogen
Ein Handbuch für Apotheker und Arzte.
Wissenscharftliche Verlagsgesclischaft Stuttgart, 1984, 87.

61. **ZIEGLER H.**
Zytomorphologische Untersuchung der benignen Prostatahyperplasie unter Behandlung mit Extract. Radicis Urticae (ERU)
Fortschr. Med, 1982, 100 (39), 1832-1834.

62. **ZIEGLER H.**
Fluoreszenmikroskopische Untersuchungen von Prostatazellen unter Einwirkung von Extract. Radicis Urticae (ERU)
Fortschr. Med, 1983, 101 (45), 2112-2214.



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;*

- *en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs 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.*

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : de racine d'ortie.
Urtica dioica. L. (Urticacees)
Interet dans le traitement de l'adenome prostatique

CANDIDAT : Mme Nathalie Bocquet

Mariotte

VU

Le Président du Jury

GRENOBLE, le 29/10/91

VU

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

GRENOBLE, le 5/11/1991