



**HAL**  
open science

# Hypertrophie bénigne de la prostate : physiopathologie et prise en charge à l'officine

Hugo Frenette

► **To cite this version:**

Hugo Frenette. Hypertrophie bénigne de la prostate : physiopathologie et prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03463641

**HAL Id: dumas-03463641**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463641v1>**

Submitted on 2 Dec 2021

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 25 mai 2021

par

**Hugo FRENETTE**

**Hypertrophie bénigne de la prostate :  
physiopathologie et prise en charge à l'officine**

Directeur de thèse : **Mme Elodie LAFARGE**

Maître de conférence associé,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Jury :**

Président : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur universitaire,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membre : **Mme Fabienne GARCEAU**

Pharmacien,  
Combronde



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 25 mai 2021

par

**Hugo FRENETTE**

**Hypertrophie bénigne de la prostate :  
physiopathologie et prise en charge à l'officine**

Directeur de thèse : **Mme Elodie LAFARGE**

Maître de conférence associé,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**Jury :**

Président : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur universitaire,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membre : **Mme Fabienne GARCEAU**

Pharmacien,  
Combronde

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens à remercier le Professeur Brigitte VENNAT pour ses enseignements au cours de ces années d'études de pharmacie d'officine et d'avoir accepté de bien vouloir présider le jury de ma thèse.

Je remercie ma directrice de thèse, Mme Elodie LAFARGE pour son accompagnement tout au long de ce long travail. Vous avez su répondre à mes questions, m'orienter dans mes choix et vous rendre disponible dès que j'en avais besoin. Je vous remercie également pour votre sens de la pédagogie et vos conseils inculqués lors des simulations d'officine au cours de mes 5ème et 6ème année d'études.

Je souhaite également remercier Mme GARCEAU, avec laquelle j'ai eu la chance de travailler à plusieurs reprises, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Fabienne, je te remercie pour ton accompagnement et le partage de tes connaissances qui me servent au quotidien dans l'exercice de ma profession.

Je remercie ma famille pour son soutien sans faille lors de la première année, sûrement la plus anxieuse, et pour sa patience et implication dans ce travail de thèse. Merci Lola de m'avoir épaulé, motivé, prodigué la bonne parole me permettant d'être efficace dans cette dernière ligne droite.

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie 1- Rappels anatomiques et physiologique de la prostate.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Anatomie.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Localisation.....	3
1.1.2 Morphologie extérieure.....	3
1.1.3 Morphologie interne.....	5
1.1.4 Anatomie zonale.....	6
<b>1.2 Histologie de la prostate.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Vascularisation de la prostate.....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Vascularisation artérielle.....	9
1.3.2 Vascularisation veineuse.....	9
1.3.3 Drainage lymphatique.....	10
<b>1.4 Innervation de la prostate.....</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Physiologie de la prostate.....</b>	<b>11</b>
1.5.1 Sécrétion prostatique et éjaculation.....	11
1.5.2 Physiologie Hormonale.....	13
1.5.3 Physiologie de la miction.....	15
<b>Partie 2- Hypertrophie bénigne de la prostate.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Épidémiologie de l’hypertrophie bénigne de la prostate.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Anato-physiopathologie de l’hypertrophie bénigne de la prostate.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Facteurs de risque de l’hypertrophie bénigne de la prostate.....</b>	<b>22</b>
2.3.1 L’âge.....	22
2.3.2 Héritéité.....	23
2.3.3 Facteur génétique.....	23
2.3.4 Syndrome métabolique.....	24
2.3.5 L’inflammation.....	25
2.3.6 Antigène spécifique de la prostate.....	26
<b>2.4 Signes cliniques de l’hypertrophie bénigne de la prostate.....</b>	<b>27</b>
2.4.1 Symptômes du bas de l’appareil urinaire.....	27
2.4.2 Complications aiguës.....	29
2.4.3 Complications chroniques.....	30
2.4.4 Dysfonctions sexuelles.....	32

<b>2.5</b>	<b>Diagnostic de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique .....</b>	<b>33</b>
2.5.1	L'interrogatoire.....	34
2.5.2	Examen physique.....	36
2.5.3	Examen urinaire.....	36
2.5.4	Examens optionnels.....	36
2.5.5	Diagnostic différentiel .....	37
<b>2.6</b>	<b>Prise en charge de l'HBP.....</b>	<b>39</b>
2.6.1	Abstention thérapeutique avec surveillance.....	39
2.6.2	Traitements médicamenteux .....	40
2.6.3	Traitements chirurgicaux.....	46
2.6.4	Conclusion .....	49
<b>Partie 3-</b>	<b>Conseils et recommandations à l'officine.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Conseils hygiéno-diététiques .....</b>	<b>51</b>
3.1.1	Apport hydrique et rééducation vésicale .....	51
3.1.2	L'alimentation.....	52
3.1.3	L'alcool.....	53
3.1.4	Activité physique et sédentarité.....	53
3.1.5	Conclusion .....	53
<b>3.2</b>	<b>La phytothérapie.....</b>	<b>53</b>
3.2.1	Palmier nain de Floride.....	54
3.2.2	Prunier d'Afrique .....	57
3.2.3	La Courge .....	59
3.2.4	L'Ortie dioïque .....	63
3.2.5	Les épilobes .....	68
3.2.6	Conclusion .....	71
<b>3.3</b>	<b>Auto-médication .....</b>	<b>73</b>
3.3.1	Anti-histaminiques de première génération .....	73
3.3.2	Le vogalène.....	73
3.3.3	La pseudoéphédrine .....	74
	<b>Conclusion .....</b>	<b>75</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>77</b>
	<b>Table des annexes.....</b>	<b>88</b>

## Liste des figures et des tableaux

Figure 1: Localisation de la prostate (5).....	3
Figure 2: Morphologie externe de la prostate (8).....	4
Figure 3: Lobes prostatiques (10) .....	5
Figure 4: Les conduits de la prostate (4).....	6
<i>Figure 5: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (12) .....</i>	<i>7</i>
Figure 6: Vascularisation artérielle de la prostate (8).....	9
Figure 7: Les phases de l'éjaculation (27) .....	13
Figure 8: Métabolisme de la testostérone dans les cellules prostatiques (30).....	14
<i>Figure 9: Régulation des facteurs de croissance au niveau des cellules prostatiques (32) .....</i>	<i>15</i>
Figure 10: Système nerveux vésicale et prostatique .....	16
Figure 11: Déséquilibre entre la prolifération et l'apoptose cellulaire dans l'HBP (41).....	20
Figure 12: L'obstruction sous vésicale (44) .....	21
Figure 13: Inflammation chronique de l'hypertrophie bénigne de la prostate (59) .....	26
Figure 14: Réponse de la vessie à l'HBP (8).....	31
Figure 15: Questionnaire I-PSS (68) .....	35
Figure 16: Diagnostic et prise en charge de l'HBP (70) .....	38
Figure 17: Prise en charge de l'HBP (92) .....	50
Tableau 1:Prévalence de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique (37) .....	19
Tableau 2: Motifs de non consultation invoqués par les patients (37).....	19
Tableau 3: Symptômes du bas de l'appareil urinaire liés à l'HBP .....	29
Tableau 4: Alpha1-bloquants sélectifs .....	42
Tableau 5: Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase .....	43



## **Tables des abréviations :**

AFU : Association française d'urologie

RA: Récepteur aux androgènes

AVH : Adénectomie par voie haute

CMTH : Comité des troubles mictionnels de l'homme

CombAT: Combination of Avodart and Tamsulosin

DHT: Dihydrotestostérone

EAU: European association of Urology

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EGF : Epidermal grow factor

ELSSr : Extrait lipido-stérolique de Serenoa repens

EMA : Agence européenne des médicaments ou en anglais ?

GMPC : Guanosine monophosphate cyclique

GRANU : German Research Activities on Natural Urologicals

HMPC : Comité des médicaments à base de plantes ou en anglais ?

ICP: Incision cervico-prostatique

IGFs: insulin-like growth factor

IIEF-EF: International Index of Erectile Function Erectil function domaine score

IL : Interleukine

IPDE5 : Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5

I-PSS : International Prostate Symptom Score ou score international de la prostate ?

KGF: Keratinocyte growth factor

MET's: Syndrome métabolique

MTOPS: Medical therapy of prostatic symptoms

OSV : Obstruction sous vésicale

PHARE : prise en charge de l'hypertrophie benigne de la prostate avec registre épidémiologique

PLESS: Proscar Long-term Efficacy and Safety Study

PSA : Antigène spécifique de la prostate ou en anglais ?

PVR : Volume post-résiduel

Qmax : Débit urinaire maximal

RTUP : Résection transurétrale de la prostate

SHBG: Sex hormone-binding globuline

TGF- $\beta$  : Transforming grow factor beta

## **Introduction**

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est la tumeur bénigne la plus fréquente chez les hommes passé cinquante ans. En effet, un homme sur deux est concerné à l'âge de soixante ans et 80% le sont à quatre-vingt ans. (1)

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin située sous la vessie qui entoure l'urètre par lequel l'urine s'évacue. Au cours du vieillissement, la prostate se développe et augmente de volume en raison d'une prolifération cellulaire excessive dans la zone de transition dont la cause reste encore mal connue. Ce phénomène physiologique, d'évolution généralement lente, peut entraîner des troubles urinaires en raison de la pression exercée sur l'urètre et la vessie.

L'hypertrophie bénigne de la prostate constitue alors la première cause de symptômes du bas de l'appareil urinaire même si ces symptômes sont très variables d'un individu à l'autre. En France, deux millions d'hommes sont atteints de trouble urinaires associés à l'HBP avec une augmentation constante de cent mille nouveaux cas chaque année. Mais en réalité ils seraient plus de cinq millions à l'être car cette affection est sous-diagnostiquée (2,3). Effectivement, certains hommes considèrent que ces troubles sont « normaux » arrivés un certain âge et empreints d'une certaine pudeur ils font souvent le choix de les taire auprès de professionnels de santé.

Bien que cette affection ne puisse dégénérer en cancer, elle peut néanmoins considérablement altérer les activités quotidiennes et le sommeil des patients voire causer d'éventuelles complications en l'absence de prise en charge.

Afin d'assurer la prise en charge la plus adaptée des patients, les médecins généralistes et urologues peuvent s'appuyer sur les nombreux traitements pharmacologiques et chirurgicaux dont ils disposent.

En tant qu'acteur de santé impliqué, nous verrons de quelle manière le pharmacien peut participer à l'accompagnement de ces patients et contribuer à la bonne observance de leurs traitements.

Ce travail de thèse se divisera en deux grandes parties.

Dans un premier temps, nous rappellerons l'anatomie et les fonctions physiologiques de la prostate avant d'aborder la physiopathologie, les signes cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'HBP. Nous nous attacherons à exposer les différentes alternatives thérapeutiques qui existent avec leurs intérêts et inconvénients respectifs.

Enfin nous verrons dans quelle mesure l'hypertrophie bénigne de la prostate permet au pharmacien de pleinement jouer son rôle de conseil concernant les règles hygiéno-diététiques, la phytothérapie et l'automédication.

# **Partie 1- Rappels anatomiques et physiologique de la prostate**

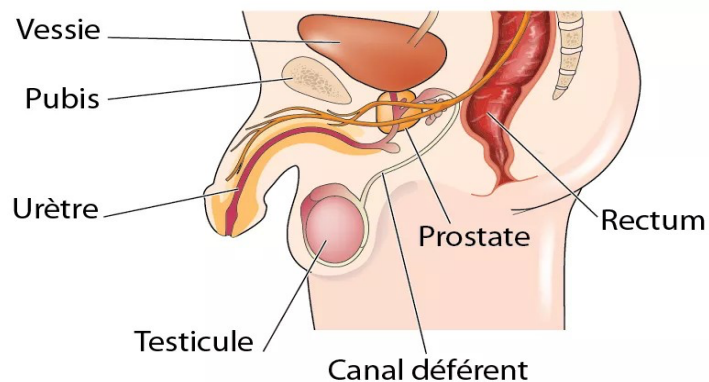
## **1.1 Anatomie**

### **1.1.1 Localisation**

La prostate est une glande exocrine, impaire, de l'appareil génital masculin qui se situe au carrefour des voies génitales et urinaires. Elle se trouve dans le petit bassin au niveau de la partie antérieure de la cavité pelvienne : (4)

- A l'arrière de la symphyse pubienne
- En-dessous de la vessie
- Au-dessus du diaphragme uro-génital
- En avant du rectum
- Entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté.

*Figure 1: Localisation de la prostate (5)*



### **1.1.2 Morphologie extérieure**

La prostate possède une morphologie conique et aplatie, souvent comparée à celle d'une châtaigne. Sa consistance est ferme, régulière et élastique. Elle est de couleur blanche, gris blanchâtre ou rose pâle en fonction de son activité. Chez le jeune adulte (20 ans), la prostate mesure 3cm de hauteur, 4cm de largeur, 2,5cm d'épaisseur pour un poids environ de 20 à 25 grammes.

Sa constitution externe décrit quatre faces (antérieure, postérieure et latérales), une base supérieure et un sommet (apex) inférieur :(6,7)

- La face antérieure, plane et verticale, est située en arrière de la symphyse pubienne à laquelle elle est rattachée par les ligaments puboprostatiques et séparée par un tissu cellulo-graisseux. Entre ces ligaments se trouve le plexus de Santorini (plexus veineux rétro-pubien).
- Deux faces inféro-latérales convexes qui sont au contact des muscles élévateurs de l'anus
- La face postérieure, oblique, est divisée en deux lobes latéraux par un sillon médian vertical. Elle est séparée du rectum par le fascia de Denonvilliers (fascia recto-vésical), entre ces deux se trouve un espace virtuel à l'état physiologique appelé l'espace rétro-prostatique.
- La base qui est la partie supérieure horizontale de la prostate est délimitée en deux versants par la fente prostatique :
  - Le versant antérieur uréthro-vésical compris entre le col vésical en avant à qui il fait face et la fente prostatique en arrière.
  - Le versant postérieur où les vésicules séminales et les canaux déférents convergent pour former les canaux éjaculateurs qui se jettent dans la fente prostatique.
- L'apex, dénommé aussi sommet, est la partie inférieure de la prostate en contact avec le diaphragme uro-génital et il est recouvert par la partie postérieure du sphincter strié de l'urètre qui émerge en arrière de l'apex.

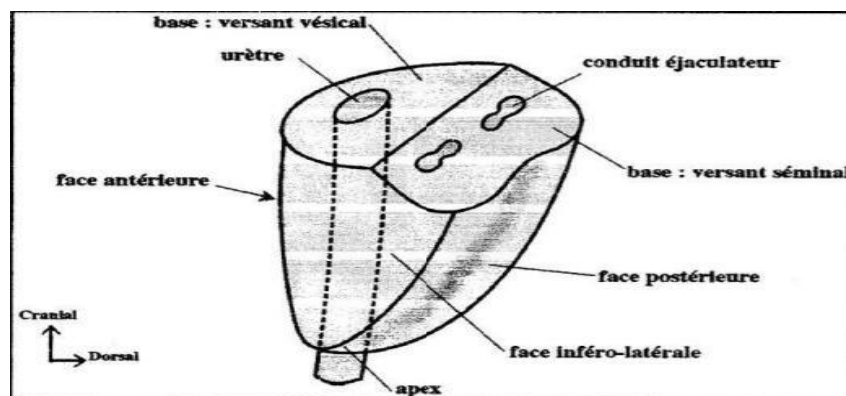


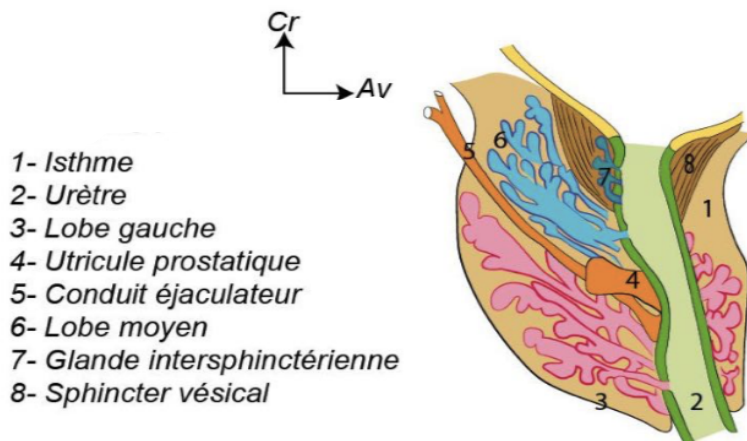
Figure 2: Morphologie externe de la prostate (8)

### 1.1.3 Morphologie interne

La prostate est enveloppée par la capsule prostatique d'où partent en profondeur des prolongements internes (septums) façonnant des cloisons entre les lobules et créant des lobes prostatiques formés de 30 à 40 glandes prostatiques. La loge est traversée par différents canaux tels que l'urètre, les canaux éjaculateurs ou l'utricule.

Quatre lobes se distinguent par leur disposition envers ces canaux :(9)

- Le lobe ventral ou l'isthme situé en avant de l'urètre
- Le lobe moyen (médian) crânial est compris entre l'urètre et les canaux éjaculateurs
- Les lobes latéraux droite et gauche situés en arrière des canaux éjaculateurs et en dessous du lobe moyen



*Figure 3: Lobes prostatiques (10)*

L'urètre prostatique débute au niveau du col vésical, il traverse la prostate verticalement jusqu'à l'apex. A mi-chemin, il présente un angle à 130 degrés vers l'avant le divisant en un segment proximal et distal (membraneux) mesurant chacun 15 millimètres. Au niveau de cet angle, le veru montanum fait saillie dans la paroi postérieure de l'urètre. Il est constitué de fibres musculaires lisses qui se contractent lors de l'érection empêchant une éjaculation rétrograde(11). A son niveau s'abouche l'utricule en position médiane et les canaux éjaculateurs de chaque côté de l'utricule.

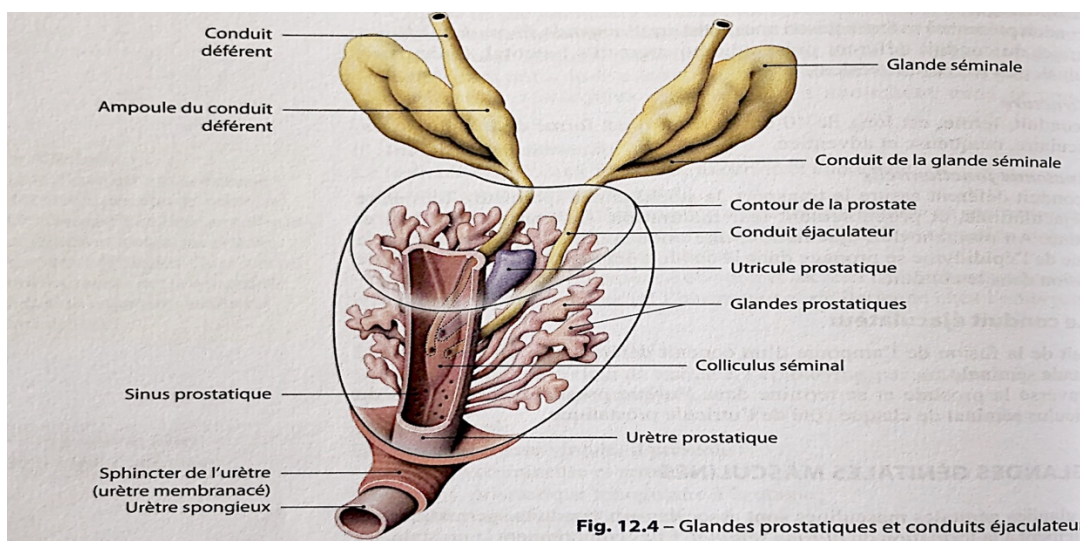
Les deux canaux éjaculateurs naissent de l'union des ampoules des canaux déférents émanent des testicules et du col des vésicules séminales. Ils ont une longueur de 2,5 cm et suivent un trajet oblique en avant entre les lobes latéraux et le lobe moyen. Ils véhiculent les

spermatozoïdes stockés dans les ampoules déferentielles et le liquide séminal produit en partie par les vésicules séminales.

L'utricule prostatique se trouve en arrière de l'urètre proximal et s'abouche dans le veru montanum entre les deux canaux éjaculateurs.

L'appareil sphinctérien comprend :

- Le sphincter lisse, interne, en continuité avec le détrusor au niveau du col vésical qui entoure l'urètre proximal sur son premier centimètre. Il est formé de fibres musculaires lisses, lui conférant une motricité autonome qui empêche l'écoulement spontané de l'urine dans la vessie.
- Le sphincter strié, externe, qui entoure l'urètre distal au niveau de l'apex est formé de fibres musculaires striées lui conférant une motricité volontaire permettant de contrôler la miction.

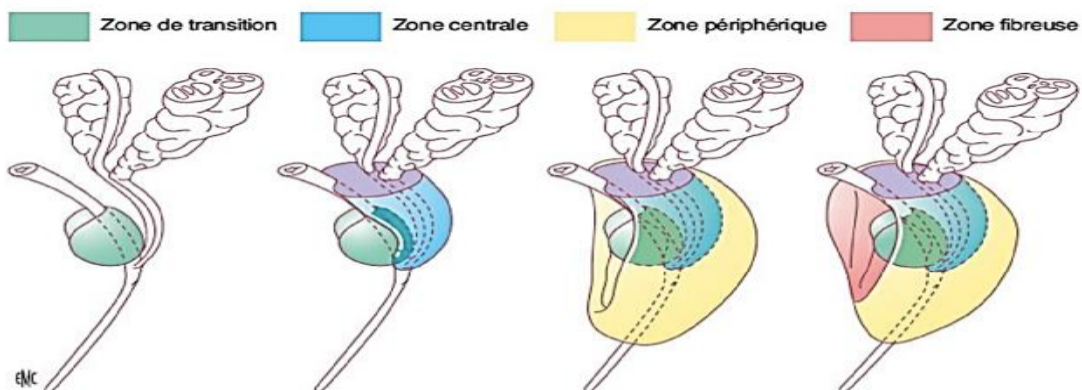


*Figure 4: Les conduits de la prostate (4)*

#### **1.1.4 Anatomie zonale**

La description zonale décrite par John McNeal en 1968 est actuellement le modèle anatomique de référence, il concerne une prostate normale d'un poids moyen de 20 grammes chez l'homme d'une trentaine d'années. L'urètre et les canaux éjaculateurs servent de référence anatomique pour décrire les quatre zones distinguées. (12,13)

- La zone périphérique : C'est la partie postéro-inférieure de la glande, elle entoure la zone centrale et l'urètre distal jusqu'à l'apex. Elle représente 70% de la masse glandulaire comprenant des glandes de petites tailles et un stroma peu dense, la grande majorité des cancers prostatiques émerge de cette zone (70%).
- La zone centrale : Elle a la forme d'un cône qui occupe la partie postéro-supérieure de la glande dont le sommet se situe à hauteur du veru montanum où s'abouche les canaux éjaculateurs qu'elle entoure sur tout leur trajet et sa base correspond à celle de la prostate. Elle représente 25% de la masse prostatique avec des glandes de grandes tailles et un stroma dense. Elle constitue le siège privilégié des infections prostatiques et de 10% des cancers.
- La zone de transition : Elle est formée de deux lobes qui entourent les faces postérolatérales et inférieure de l'urètre proximal situé au-dessus du veru montanum. Elle représente 5% de la masse glandulaire prostatique, ces glandes sont semblables à celles de la zone de transition avec un stroma plus dense. C'est ici que se développe principalement l'hypertrophie bénigne de la prostate ainsi que 20% des cancers prostatiques.
- Le stroma fibro-musculaire : Il tapisse la face antérieure de la prostate du col vésical jusqu'au sphincter strié en avant de l'urètre.



*Figure 5: Anatomie zonale de la prostate selon McNeal (12)*



## **1.2 Histologie de la prostate**

La prostate comporte 30 à 50 glandes composées d'alvéoles (acinis) et de canaux excréteurs revêtus d'un épithélium et entouré par le stroma prostatique. (14)

### L'épithélium prostatique :

Il est composé de cellules sécrétoires (luminales) de forme cylindrique qui bordent la lumière des canaux excréteurs et des acinis. Ces cellules sont riches en PSA (prostate spécifique antigène), en phosphatases acides prostatiques (PAP) et des cytokines. Leurs sécrétions androgéno-dépendantes passent dans les acinis et sont déversées dans l'urètre par les canaux excréteurs. Ces dernières reposent sur les cellules basales qui forment une couche discontinue disposée parallèlement à la membrane basale. Ces cellules sont à l'origine du renouvellement de l'épithélium.

### Stroma prostatique :

Le stroma est un tissu de soutien formé de cellules musculaires lisses, les myocytes lisses, mêlé avec des fibres de tissu conjonctif et de fibres musculaires striées au niveau du sphincter externe. Il permet, par contraction, d'expulser les sécrétions prostatiques dans l'urètre. De plus, il communique avec la capsule prostatique.

### La capsule prostatique :

C'est une condensation du stroma fibro-musculaire composée de vaisseaux et de nerfs de moyen calibre recouvrant les faces postérieure et latérales de la prostate. Elle est absente à l'apex et au niveau du col vésical.

### Sympexion :

Les sécrétions sont temporairement stockées dans les canaux excréteurs dans les zones de transition et centrale formant des masses (corps amylicés) qui peuvent se calcifier appelées sympexions.

## 1.3 Vascularisation de la prostate

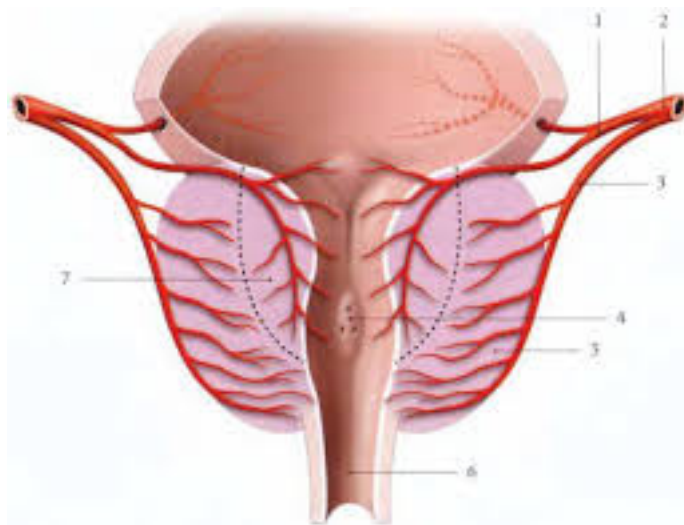
### 1.3.1 Vascularisation artérielle

La prostate est principalement vascularisée par l'artère vésicale inférieure issue de l'artère iliaque interne. L'artère vésicale se divise en deux branches collatérales : (15)

- La branche vésico-prostatique longe la base prostatique et pénètre dans la prostate par le col vésical qu'elle vascularise. Puis elle descend le long de l'urètre proximal jusqu'au veru montanum. Ses ramifications vascularisent l'urètre ainsi que la partie péri-urétrale et les conduits éjaculateurs.
- La branche prostatique parcourt la capsule prostatique, elle donne des ramifications latérales et postérieures qui vont pénétrer la capsule et vasculariser les deux tiers de la prostate par sa zone périphérique.

L'artère honteuse interne vascularise l'apex et le sphincter externe strié.

L'artère du conduit déférent et l'artère rectale moyenne ont un rôle accessoire.



- |  |
|--|
| 1- Branche vésico-prostatique          |
| 2- Artère vésicale inférieure          |
| 3- Branche prostatique                 |
| 4- Veru montanum ( colliculus séminal) |
| 5-Prostate                             |
| 6- Urètre distal                       |
| 7- Partie péri-urétrales               |

*Figure 6: Vascularisation artérielle de la prostate (8)*

### 1.3.2 Vascularisation veineuse

La prostate est drainée par deux réseaux veineux : (9)

- Le réseau veineux du plexus rétro-pubien (de Santorini) drainé par les veines pudendales internes

- Latéralement, le plexus prostatique drainé par les veines vésicales

Les veines pudendales et vésicales s'abouchent dans les veines iliaques internes au niveau du collecteur terminal.

### **1.3.3 Drainage lymphatique**

Les vaisseaux lymphatiques parcourent le stroma prostatique puis se regroupent en plexus périlobulaires perforant la capsule puis forment un réseau periprostatique à la surface de celle-ci. Ce réseau lymphatique se draine vers différents lymphonœuds : (16)

- Les lymphonœuds iliaques externes sous veineux reçoivent le drainage de la base prostatique.
- Les lymphonœuds ombilical, vesico-prostatique, rectal du groupe iliaque interne reçoivent le drainage de la partie moyenne de la prostate.
- L'apex prostatique se draine soit dans les lymphonœuds sacraux latéraux du groupe iliaque interne soit vers les lymphonœuds pré-sacraux du groupe iliaque commun.
- Les vaisseaux lymphatiques de la face antérieure se drainent dans le lymphonœud pudendal.

## **1.4 Innervation de la prostate**

La prostate est innervée par le système nerveux autonome qui comprend un contingent sympathique dont les fibres proviennent des nerfs hypogastriques et un contingent parasympathique dont les fibres sont issues des nerfs sacrés S2-S4. Les nerfs sympathiques et parasympathiques sont contenus au niveau du plexus pelvien. (17)

Les nerfs sympathiques adrénérergiques sont responsables de la contraction de la capsule, de l'urètre, du sphincter lisse et du col vésical. Ils libèrent de la noradrénaline qui va agir sur plusieurs types de récepteurs adrénérergiques prostatiques : (18)

- Les récepteurs alpha-1 comprennent trois sous type :  $\alpha$ 1A, B et D. Le récepteur  $\alpha$ 1A est le sous-type dominant principalement localisé dans le stroma prostatique et auteur de la contraction des fibres musculaires lisses.

- Les récepteurs  $\alpha$ -2 ont une densité légèrement inférieure à celle des  $\alpha$ 1 et sont localisés principalement dans l'épithélium glandulaire et le tissu vasculaire.
- Les récepteurs bêta sont également présents dans la prostate et leur stimulation entraîne une relaxation des fibres musculaires prostatiques.

Les nerfs parasympathiques cholinergiques entraînent la production des sécrétions des glandes prostatiques. Lorsqu'ils sont stimulés, ils libèrent de l'acétylcholine qui va activer les récepteurs muscariniques M1, M2, M3, M4 et M5 se trouvant majoritairement dans l'épithélium prostatique mais également dans le stroma en plus faible quantité. Les récepteurs M2 participeraient aussi à la contraction de la prostate mais son ampleur serait toutefois inférieure à celle des  $\alpha$ 1. (19)

## **1.5 Physiologie de la prostate**

### **1.5.1 Sécrétion prostatique et éjaculation**

La prostate est une glande sécrétrice qui produit 30% du volume de l'éjaculat final constitué en grande partie par le plasma séminal et d'une fraction mineure de spermatozoïdes. Son fluide prostatique provenant des cellules sécrétrices prostatiques constitue la fraction initiale de l'éjaculat. Il a un aspect laiteux et un pH légèrement acide (6,5) car il contient des acides citriques. Ses autres constituants sont majoritairement des protéines accompagnées de lipides et d'électrolytes.

Bien que nous retrouvons de nombreuses protéines dans le fluide prostatique, trois d'entre-elles (PSA, PAP, PSP-94) sont considérées comme les principales :

- L'antigène spécifique de la prostate (PSA) : C'est une glycoprotéine produite exclusivement par les cellules épithéliales prostatiques, elle agit comme une sérine-protéase et appartient à la famille des Kallikréines. Le gène du PSA est localisé sur le chromosome 19 et sous la dépendance des androgènes (20). Il liquéfie le sperme par hydrolyse de la séménogéline et de la fibronectine, sécrétées par les vésicules séminales, qui gélifient l'éjaculat. De plus le PSA facilite la mobilité des spermatozoïdes (21). Sa concentration dans le fluide prostatique est d'environ 3g/L, au niveau

plasmatique il circule sous forme liée aux protéines (70%) ou sous forme libre (30%) et sa concentration plasmatique doit être égale ou inférieure à 4nanogrammes(ng)/L (10 mille fois inférieure au fluide plasmatique). Une élévation plasmatique du PSA est observée en cas de cancer, d'inflammation, d'infection prostatique et d'hypertrophie bénigne de la prostate. (22)

- Phosphatases acides prostatiques (PAP) : Ce sont des glycoprotéines qui correspondent à un groupe de trois isoenzymes : 2a, 2b et 4, synthétisées et sécrétées au niveau épithélial sous contrôle androgénique. Elles hydrolysent des esters phosphorés en milieu acide mais généralement on évoque uniquement l'isoenzyme 2a puisqu'elle représente 95 à 99% de l'activité phosphatase totale de la prostate. (23,24) Elle est la protéine la plus abondante (25%) dans le fluide prostatique mais son rôle physiologique reste méconnu. Du fait que les spermatozoïdes possèdent à leur surface des protéines phosphorylées, il est supposé que la PAP pourrait agir dans leur capacitation. Sa concentration physiologique plasmatique est de 3 µg/L, elle ne varie pas en fonction de l'âge. Son dosage présente un intérêt dans le diagnostic du cancer de la prostate. (25)

De par leurs activités enzymatiques le PSA et la PAP, favorisent la pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale.

- Protéine de sécrétion prostatique (PSP-94) : Cette protéine, non glycolysée composée de 94 acides aminés, est fabriquée par les cellules épithéliales prostatiques en quantité importante. Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi, des suppositions biologiques concernant l'inhibition de la motilité des spermatozoïdes et la prévention de la réaction acrosomique dans le sperme ont été émises. Sa concentration dans le plasma séminal est de 1,3g/L. (26)

#### Les sécrétion non protéiques prostatiques :

Elles concernent les polyamines dont la spermine qui stimule la motilité et la maturation des spermatozoïdes. Elles participent aussi à la croissance cellulaire prostatique. L'acide citrique est un anion également présent en grande quantité dans le fluide prostatique et permet aux spermatozoïdes de produire de l'énergie par l'intermédiaire du cycle de Krebs. Le zinc, aussi présent, est un cation qui se fixe à la séménogéline permettant son hydrolyse par le PSA. Il participe donc à la liquéfaction du sperme. De plus son activité antibactérienne permet aux

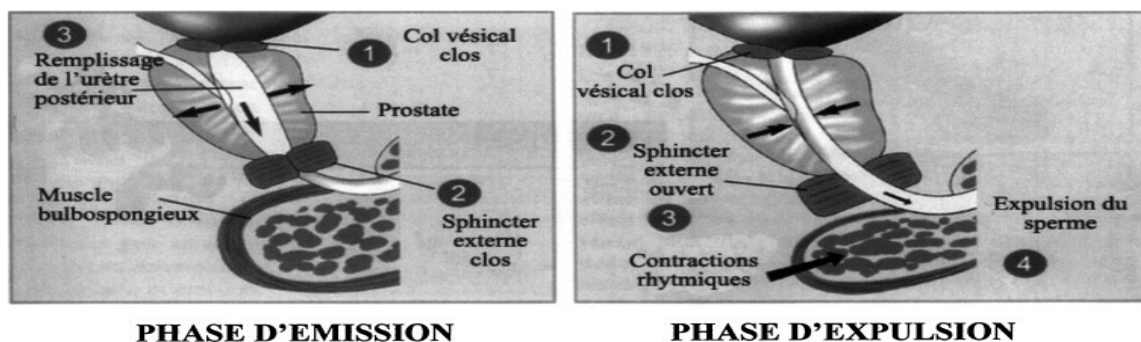
spermatozoïdes d'augmenter leur survie dans le vagin. Le cholestérol et des phospholipides sont aussi sécrétés par la prostate et leur rapport cholestérol/phospholipide aurait une influence protectrice envers les spermatozoïdes sur les modifications de température du liquide séminale.

#### Le liquide séminal :

Les vésicules séminales sécrètent un liquide formulé de fructose, de prostaglandines et de protéines de coagulation. Le fructose constitue une source d'énergie pour les spermatozoïdes, les prostaglandines contribuent à la motilité et la viabilité de ceux-ci, et les protéines de coagulation permettent au sperme de coaguler avant l'éjaculation. Le liquide séminal rejoint l'urètre par le veru montanum et représente environ 60% de l'éjaculat final.

#### L'éjaculation :

Elle comprend deux phases distinctes : l'émission et l'expulsion. Durant l'émission, le sperme s'accumule dans l'urètre prostatique qui se dilate, les deux sphincters lisse et strié (externe) sont alors fermés. Lors de l'expulsion, le système sympathique entraîne la contraction des myofibres lisses de la prostate et de l'urètre afin d'évacuer le sperme. Conjointement, le système somatique ordonne l'ouverture du sphincter strié permettant ainsi l'expulsion du sperme.



*Figure 7: Les phases de l'éjaculation (27)*

### **1.5.2 Physiologie Hormonale**

La croissance et les fonctions prostatiques sont régularisées par les androgènes (testostérone et dihydrotestostérone), les estrogènes mais également par des facteurs de croissance. La croissance de la prostate, qui pèse 2 grammes chez l'enfant et 20 grammes à la puberté, est

corrélée avec l'augmentation du taux de testostérone jusqu'à l'âge adulte (18-20ans). Après la puberté, le poids de la prostate se stabilise et reste assez constant jusqu'à cinquante ans. La testostérone libre parvient jusqu'à la prostate par les vaisseaux sanguins puis elle est captée par les cellules prostatiques. Elle est alors convertie en dihydrotestostérone (DHT), androgène deux fois plus puissant que la testostérone, par la 5 $\alpha$ -réductase. Cette enzyme comprend deux isozymes : 5 $\alpha$ RD1 présente dans les cellules stromales et 5 $\alpha$ RD2 exprimée par les cellules épithéliales qui possède une affinité plus élevée envers la testostérone après la puberté. La DHT présente une affinité, deux à cinq fois, supérieure à celle de la testostérone pour se lier au récepteur des androgènes (AR). Ce récepteur est d'abord exprimé par les cellules stromales lors du développement et de la différenciation de la glande prostatique puis il se retrouve davantage dans les cellules épithéliales lumineuses lorsque la prostate a atteint sa taille mature. (28)

Lorsqu'il est activé par la DHT, il régule l'expression de gènes impliqués dans le développement et les fonctions prostatiques. Ainsi, il participe à la régulation de la croissance prostatique en émettant à la fois des signaux de prolifération et de survie dans les cellules épithéliales tout en les limitant dans les cellules stromales. (29)

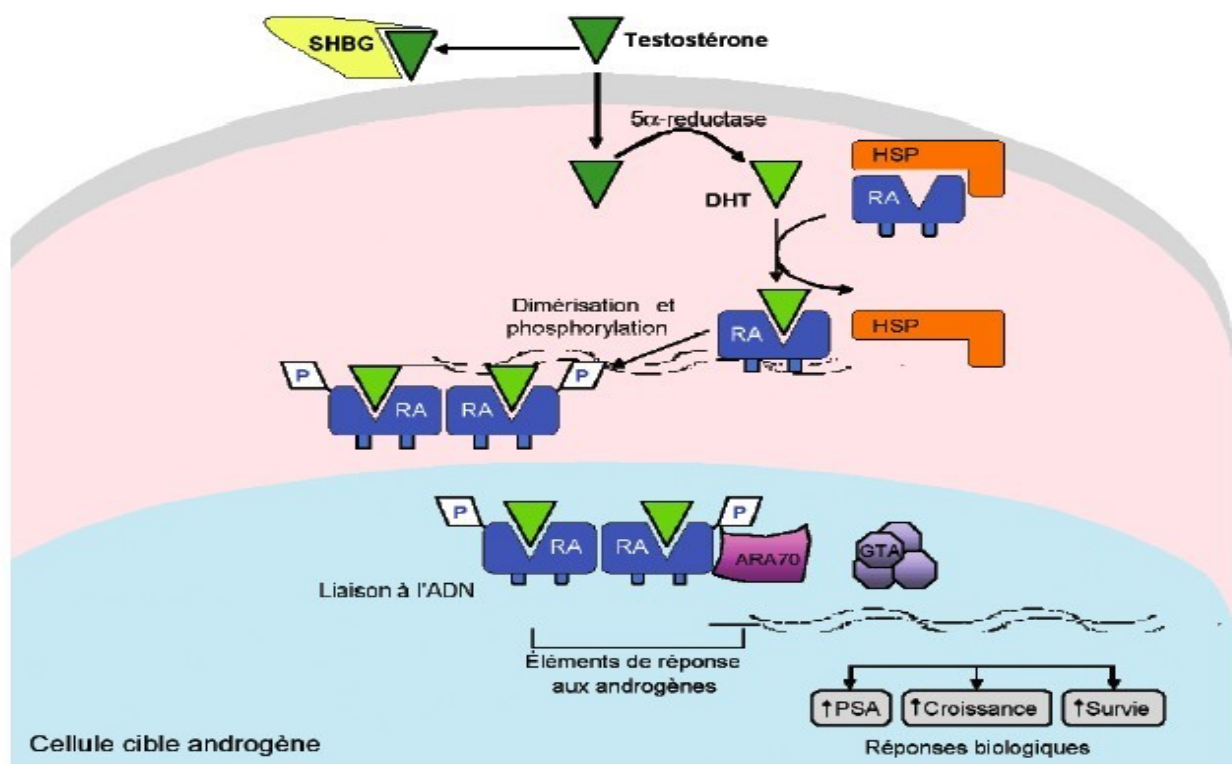
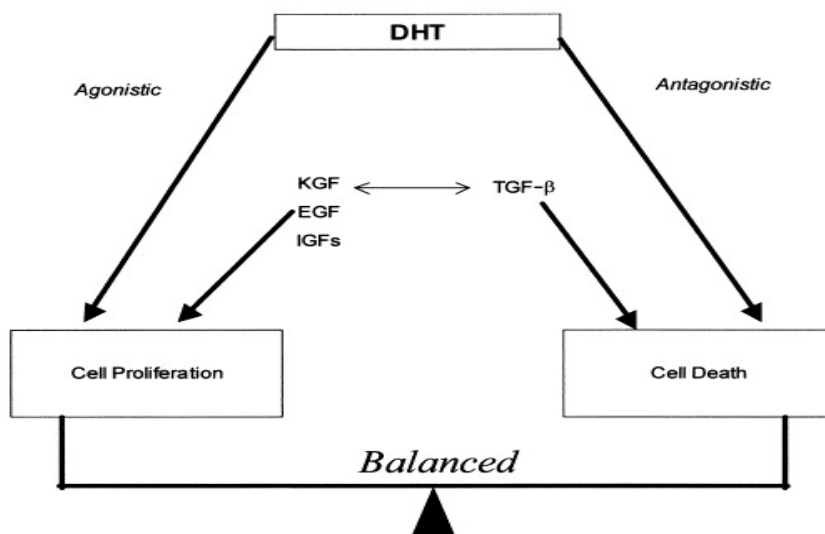


Figure 8: Métabolisme de la testostérone dans les cellules prostatiques (30)

La testostérone est aussi convertie en oestrogènes par l'aromatase au niveau des cellules stromales qui vont se lier sur deux récepteurs : ER $\alpha$  présent principalement dans ces mêmes cellules et ER $\beta$  situé globalement au niveau des cellules épithéliales. Leurs rôles ne sont pas très bien élucidés mais il semblerait que l'activation du récepteur ER $\alpha$  engendre une prolifération cellulaire alors que le récepteur ER $\beta$  ait une action anti-proliférative associée à un effet anti-inflammatoire. (31)

Afin que la prostate garde un volume constant, il est nécessaire qu'un équilibre entre la prolifération et l'apoptose cellulaire soit maintenu. La DHT participe à cet équilibre puisqu'elle contrôle l'expression et la sécrétion des facteurs de croissance des cellules stromales. L'EGF (épidermal grow factor), le KGF (Keratinocyte growth factor), l'IGFs (insulin-like growth factor) modulent la prolifération cellulaire et le TGF- $\beta$  (Transforming grow factor beta) module l'apoptose. (32)



*Figure 9: Régulation des facteurs de croissance au niveau des cellules prostatiques (32)*

### **1.5.3 Physiologie de la miction**

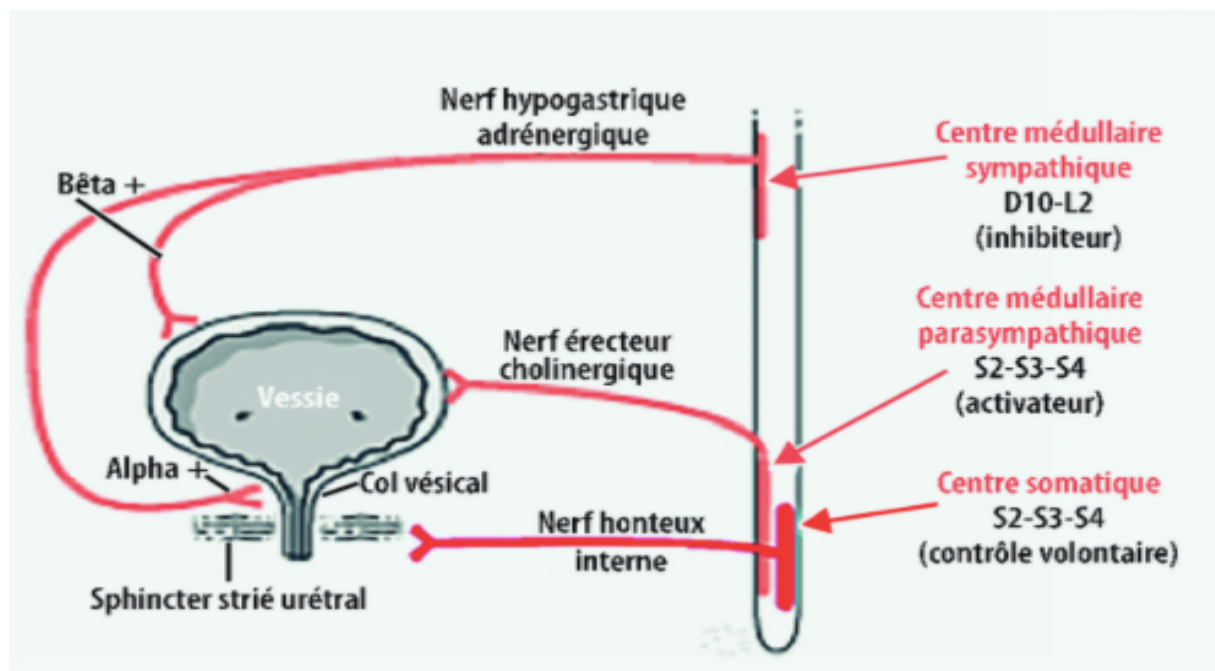
La miction comprend deux phases : une phase de remplissage et une phase de vidange qui résultent d'une coordination vésico-sphinctérienne.

Durant la phase de remplissage, la pression de la vessie reste basse. Le sphincter lisse et le col vésical restent contractés par stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques du système



sympathique. Le relâchement du détrusor (muscle vésical) résulte à la fois de l'inhibition de sa contraction par la stimulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et de la fermeture du sphincter strié sous l'action du système somatique (permettant le contrôle volontaire) assurant la continence urinaire.

Lorsque la vessie a atteint un certain volume de remplissage, l'étirement des fibres et la stimulation des récepteurs de tension du détrusor entraînent l'émission d'un signal de « vessie pleine ». La phase de vidange se met en place avec une stimulation du système parasympathique. L'acétylcholine libérée va alors se lier aux récepteurs muscariniques du détrusor qui provoquent sa contraction afin de chasser l'urine dans l'urètre. Simultanément à cette contraction, l'inhibition du système sympathique entraîne le relâchement et l'ouverture du col vésical ainsi que celle du sphincter lisse. Le sphincter strié s'ouvre de même mais sa contraction volontaire nous permet d'interrompre la miction lorsque que nous le désirons. (33)



*Figure 10: Système nerveux vésicale et prostatique*

## Partie 2- Hypertrophie bénigne de la prostate

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) liée au vieillissement, aussi appelée communément adénome prostatique, est la tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme. Il s'agit d'une augmentation du volume de la prostate due à la prolifération physiologique du tissu épithélial et stromal dans les zones de transition et péri-urétrale de la prostate qui peut se manifester dès 30 ans et qui s'accroît avec l'âge. Elle peut rester asymptomatique ou devenir clinique (symptomatique) lorsqu'elle entraîne des symptômes du bas de l'appareil urinaire (SBAU) dus à une obstruction sous vésicale (OSV). (34)

### 2.1 Épidémiologie de l'hypertrophie bénigne de la prostate

Du fait qu'il n'existe pas de critères consentis, la prévalence de l'HBP est difficile à définir car elle varie selon le cadre utilisé. D'un point de vue histologique, elle porte sur la présence d'anomalie anatomopathologique et d'un point de vue clinique, elle se réfère aux symptômes urinaires.

Basée sur des données d'autopsies prostatiques recensées au cours de plusieurs études menées dans le monde, la prévalence de **l'HBP histologique** a été estimée de :

- 10% pour les hommes d'une trentaine d'années
- 20% pour les hommes d'une quarantaine d'années
- 50 à 60% pour les hommes d'une soixantaine d'années
- 80 à 90 % pour les hommes de quatre-vingt ans et plus (35)

**L'HBP clinique** est définie par une augmentation du volume de la prostate et une OSV responsables de SBAU. Sa prévalence, établie en se référant à des études mondiales, est plus faible car elle est considérée comme minime avant 40 ans mais concernerait tout de même 50% des hommes à partir de 50 ans et 70% des octogénaires. (36)

A ce jour en France, peu d'études épidémiologiques concernant l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été réalisées.

Pour ce travail, je me suis appuyé sur une étude effectuée par 2 200 médecins généralistes répartis dans la France entière entre Octobre 2000 et Avril 2001. Elle comprend 18 450 hommes âgés de 50ans et plus (la moyenne d'âge est de 64,9 ans), sans HBP connue et n'ayant

signalé aucun symptôme urologique spontanément lors de la consultation avec leur médecin traitant. De plus, ces patients qui consultaient pour une toute autre raison n'avaient pas d'antécédents urologiques. (37)

Un interrogatoire systématique auprès de ces hommes a été réalisé systématiquement afin de rechercher des symptômes urinaires. Les patients ont alors rempli le Score internationale symptomatique de la prostate (I-PSS) qui permet d'évaluer à l'aide d'une échelle allant de 0 à 35 la sévérité des symptômes urologiques (obstructifs ou irritatifs). Ils devaient aussi répondre à une question complémentaire (I-PSS-SG) par une note de 0 à 6, concernant la gêne quotidienne occasionnée par ces symptômes. La prise en charge des patients (examens cliniques et complémentaires appropriés) par les médecins généralistes, permettant de relier les symptômes urinaires à une HBP clinique, a été analysée.

L'HBP clinique confirmée a été définie par l'association d'une HBP diagnostiquée par le médecin généraliste, d'un score I-PSS  $\geq 8$  (supérieur ou égal) et d'un score I-PSS-SG  $\geq 3$ .

Sur les 18 540 patients, 9 160 ont été diagnostiqués « HBP confirmée » soit une prévalence de 49,4%. Les pourcentages varient en fonction de l'âge (figure 11) :

- 23,3% des hommes avaient entre 50 et 60ans
- 62,7% des hommes avaient entre 60 et 75 ans
- 13,5% des hommes avaient plus de 75 ans.

Nous pouvons constater qu'environ un homme sur deux est concerné par l'HBP clinique à partir de 50 ans avec un taux d'apparition nettement plus élevé entre 60 et 75 ans. L'Observatoire PHARE en 2004 (Observatoire sur la prise en charge de l'HBP avec registre épidémiologique), a également rapporté que dans une population de 33 077 hommes français âgés de 55 à 70 ans, la prévalence de l'HBP clinique était de 57,5%. (38)

D'après ces deux études, il est considéré que la prévalence de l'HBP clinique en France est sous-estimée car les patients n'évoquent que trop peu leurs désordres urinaires auprès de leurs médecins mêmes si ceux-ci perdurent depuis des années. Deux raisons principales expliquent cela : d'une part ils jugent normal pour leur âge d'être confrontés à ces troubles et d'autre part ils craignent une intervention chirurgicale (tableau 2). Ainsi, environ cinq millions d'hommes en France seraient atteints d'HBP clinique mais seulement deux millions sont diagnostiqués. (3)

	HBP confirmée	Autres Patients	Total
<b>Age (année)</b>			
Nombre de patients	9141	3793	12934
moyenne (DS)	65,8 (7,80)	62,9 (8,51)	64,9 (8,12)
<b>Classes d'âge - n (%)</b>			
[29;50[	23 (0,3%)	19 (0,2%)	42 (0,2%)
50;60[	2137 (23,3%)	1503 (16,0%)	3640 (19,6%)
[60;75[	5740 (62,7%)	1877 (20,0%)	7617 (41,1%)
75 et +	1241 (13,5%)	394 (4,2%)	1635 (8,8%)
Manquant	19 (0,2%)	5587 (59,6%)	5606 (30,2%)
Total	9160 (100,0%)	9380 (100,0%)	18540 (100,0%)
<b>Ancienneté des symptômes (mois)</b>			
Nombre de patients	8923	2497	11420
moyenne (DS)	35,6 (35,82)	32,6 (39,62)	34,9 (36,70)

*Tableau 1:Prévalence de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique (37)*

	HBP confirmée
<b>Raisons invoquées</b>	
1) Peu d'importance accordée à un problème jugé normal pour son âge	6391 (69,8%)
2) Appréhension de l'intervention chirurgicale	4369 (47,7%)
3) Crainte des conséquences du traitement médical	2104 (23,0%)
4) Refus d'un traitement médical	1168 (12,8%)
5) Pudeur	2933 (32,0%)
6) Autre raison	318 (3,5%)
<b>Raison considérée comme la plus importante</b>	
Peu d'importance accordée à un problème jugé normal pour son âge	3369 (39,9%)
Appréhension de l'intervention chirurgicale	3023 (35,8%)
Crainte des conséquences du traitement médical	732 (8,7%)
Refus d'un traitement médical	357 (4,2%)
Pudeur	745 (8,8%)
Autre	211 (2,5%)
Total	8437 (100,0%)

*Tableau 2: Motifs de non consultation invoqués par les patients (37)*

## **2.2 Anatomopathologie de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

Le mécanisme physiopathologique de l'HBP n'est toujours pas entièrement élucidé. D'après les recherches effectuées, il se dessine deux théories :

Une première théorie hormonale s'appuyant sur le rôle des androgènes :

Nous savons que les androgènes, plus particulièrement la dihydrotestostérone (DHT), participent à la croissance et au développement de la prostate. Il a été démontré que chez les hommes qui présentent une absence de testostérone, due à une castration avant la puberté

ou une absence de la 5 $\alpha$ -réductase par déficit congénital, présentent aussi une carence en DHT et ne sont jamais sujet à l'adénome prostatique. De plus, il a été rapporté que la DHT semble plus active dans une prostate hypertrophiée que dans une prostate saine. (39)

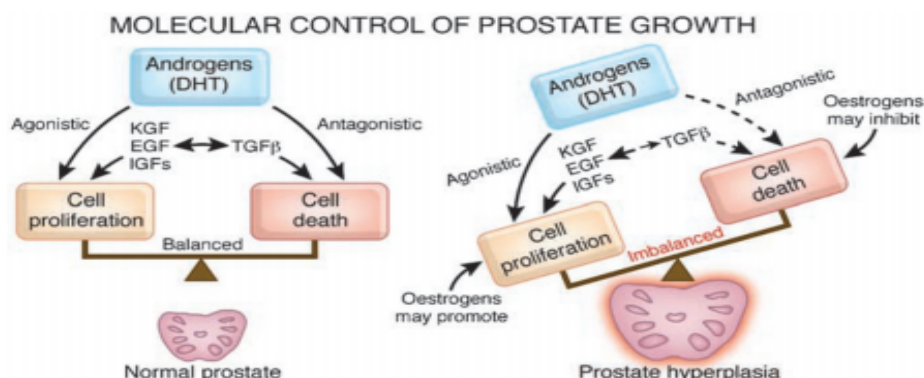
Du fait de ces observations, il est suggéré que la DHT serait davantage responsable de l'apparition et la progression de l'HBP plutôt que la testostérone.

Cependant, cette explication hormonale ne suffit pas à justifier en totalité la survenue de l'HBP car il est admis qu'une diminution de DHT par inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase n'empêche pas toujours l'HBP et les troubles qui lui sont secondaires. (40)

La deuxième théorie porte sur les facteurs de croissances :

La rupture de l'homéostasie entre la prolifération et l'apoptose cellulaire, causée par un déséquilibre de la régulation des facteurs de croissance, interviendrait aussi dans la venue et l'évolution de l'HBP. Ce déséquilibre perturbe les interactions cellulaires entre le stroma et l'épithélium et favorise ainsi la prolifération de celles-ci. (41)

Lors d'une étude, l'indice apoptotique des cellules épithéliales prostatiques était plus élevé dans les échantillons de prostates normales que dans ceux présentant une HBP alors qu'une augmentation significative de l'indice prolifératif de ces mêmes cellules était constatée dans l'HBP. La forte expression de bcl-2, puissant suppresseur de l'apoptose, retrouvée dans les cellules épithéliales de l'HBP en serait la raison. Les cellules basales deviennent plus volumineuses et les sécrétions lumorales sont altérées ce qui entraîne l'apparition de corps amyloïdes qui se calcifient et obstruent les canaux excréteurs. Tout ce remodelage tissulaire entraîne des altérations des cellules hautement différenciées responsables de l'homéostasie et de la fonction tissulaire. (42)



*Figure 11: Déséquilibre entre la prolifération et l'apoptose cellulaire dans l'HBP (41)*

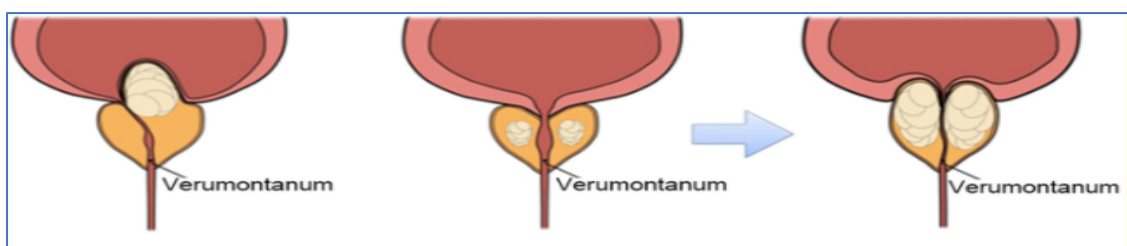
L'hyperplasie du stroma et des glandes prostatiques aboutissent à la formation de nodules responsables de l'hypertrophie, plus ou moins importante et plus ou moins symétrique, des deux lobes droit et gauche de la zone de transition. Parfois une hypertrophie du lobe médian (moyen) situé au niveau de la face postérieure du col vésical dans la zone péri-urétrale est remarquée. En fonction des zones, on retrouve deux types de nodules : (43)

- Dans la zone de transition ils sont constitués d'épithélium glandulaire (sensibles au traitement par inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase)
- Dans la zone peri-urétrale il s'agit de nodules stromaux (fibro-musculaire) dépourvus de glandes (sensibles au traitement par alpha-bloquant).

Ces nodules forment l'adénome prostatique qui entraîne un élargissement et une augmentation du volume de la prostate, ainsi qu'un accroissement du tonus musculaire lisse prostatique. Il peut s'en suivre une obstruction sous vésicale (OSV) qui déforme la sortie de la vessie et engendre une compression et une déformation de l'urètre par deux composantes distinctes :

- Une composante statique : Liée directement à l'augmentation du volume de la prostate engendrant une réduction du diamètre urétral. Les lobes latéraux ont tendance à comprimer la sortie de la vessie tandis que le lobe médian a tendance à la déformer. Le degré de l'obstruction sous vésicale dépend davantage du lieu où se trouve l'adénome prostatique que de sa taille. Un adénome situé au niveau du col de la vessie dans la zone périurétrale déforme la sortie de la vessie et provoque une obstruction grave même si elle est petite, tandis qu'un adénome situé dans la zone de transition doit atteindre une taille beaucoup plus importante avant de provoquer une compression de l'urètre prostatique et une obstruction vésicale.

L'image ci-dessous illustre à gauche la déformation du col vésical et de l'urètre par le lobe médian. A droite, il est illustré le volume important que doivent atteindre les deux lobes latéraux pour comprimer l'urètre et déformer la vessie. (44)



*Figure 12: L'obstruction sous vésicale (44)*

- Une composante dynamique : Elle est liée à l'augmentation du tonus des muscles lisses de la prostate. Chez les hommes ayant une HBP symptomatique le rapport stroma/épithélial prostatique est plus important que chez les hommes asymptomatiques. L'augmentation de la densité du stroma se traduit par celle du muscle lisse et des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques qui contrôlent le tonus musculaire. Leur stimulation provoque la contraction des fibres du col vésical, de l'urètre, de la glande et de la capsule prostatique. IL s'en suit une perturbation de l'ouverture du col vésical ainsi qu'une altération de la compliance de l'urètre et de la prostate. (40)  
Il a été prouvé une corrélation entre l'augmentation de la densité musculaire lisse, la diminution de l'élasticité urétrale et l'accroissement de sa résistance passive. (45)

Ces deux composantes expliquent parfois le manque de corrélation entre le volume prostatique et la présence des SBAU ainsi que leur sévérité. Certains hommes possédant une prostate volumineuse ne présenteront jamais de SBAU. A l'inverse, d'autres hommes qui possèdent une prostate peu volumineuse les exprimeront. De plus, l'HBP clinique est la principale mais pas l'unique cause de ceux-ci.

## **2.3 Facteurs de risque de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

### **2.3.1 L'âge**

Comme précisé précédemment dans la partie épidémiologie, la prévalence de l'HBP histologique et clinique augmente avec l'âge.

Chez les hommes vieillissants la prostate a tendance à augmenter de volume donc de poids qui est de 20 à 25 grammes à l'état physiologique chez un homme de 20 à 30 ans. Ce phénomène a fait l'objet d'études employant principalement l'échographie transrectale pour mesurer l'évolution de la prostate au cours des décennies. Elles démontrent que le poids de la prostate passe de 25 à 30 grammes pour les hommes dans la quarantaine, de 30 à 40 grammes dans la cinquantaine et de 35 à 45 grammes dans la soixantaine. Dans le même temps la zone de transition qui est de 15 grammes dans la quarantaine passe environ à 25 grammes pour les hommes âgés de soixante et soixante-dix ans. (35)

Bien que le volume ne soit pas directement corrélé à la gravité des symptômes, il représente un facteur de risque de progression de l'HBP. Les hommes détenant une prostate de plus gros volume sont plus à risque de développer des signes cliniques de l'HBP. (46)

### **2.3.2 Hérédité**

Il semblerait que l'hérédité puisse jouer un rôle dans la survenue de l'HBP car les sujets ayant un parent de premier degré concerné par une HBP ont un risque supérieur de 30% d'en développer une. (47)

Une étude cas-témoins a été réalisée, à partir de 909 prostatectomies pour cause d'HBP clinique, chez des hommes âgés de moins de 64 ans et possédant une prostate volumineuse. Les résultats montrent que le risque de prostatectomie est quatre fois plus élevé chez les hommes appartenant à la même famille et est six fois plus élevé chez les frères des cas affectés que chez les témoins. Les chercheurs ont estimé que 50% des hommes, âgés de moins de 60 ans, opérés pour une HBP présentaient une forme héréditaire. La transmission héréditaire semble être autosomique dominante. (48)

Dans les formes d'HBP héréditaires, les hommes possèdent des prostates de volume plus important avec une composante fibro-musculaire plus élevée. De plus leurs symptômes cliniques apparaissent plus tôt que chez les hommes touchés par une HBP de forme non héréditaire. (49)

### **2.3.3 Facteur génétique**

Le gène du récepteur aux androgènes (RA) contient huit exons dont l'exon1 qui code l'activité transcriptionnelle de ce récepteur. L'exon1 comporte des répétitions variables de codons CAG et GGC. Le nombre de codons CAG varie de 6 à 40 dans la population normale et un faible nombre de répétition coïncide avec une activité transcriptionnelle importante du récepteur aux androgènes.

Chez les hommes dont le nombre de codons CAG, du gène RA, est  $\leq 19$  (inférieure ou égale à 19) ont un risque supérieur de 76% d'avoir recours à un traitement chirurgical de l'HBP que les hommes ayant un nombre de codon CAG  $\geq 25$  (supérieure ou égale à 25). De plus une relation semble s'établir entre un faible nombre de codons CAG et la présence de symptômes



urinaires obstructifs. L'association entre le nombre de codons CAG du gène RA et le recours à la chirurgie reste similaire quelque soit l'âge.

On peut donc estimer que les hommes possédant un gène RA avec une forte activité transcriptionnelle en raison d'une chaîne de polyglutamine (CAG) plus courte courent un risque accru de développer une HBP cliniquement pertinente. (50)

#### **2.3.4 Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique (Met's) est la combinaison d'un ensemble de troubles métaboliques tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperglycémie ou le diabète non insulino-dépendant (dans lequel il existe une insulino-résistance avec hyperinsulinémie compensatrice et une intolérance au glucose). (51)

Pour définir les relations entre le Met's et l'HBP, j'ai décrit de manière isolée les possibles influences des différents troubles métaboliques qui le composent dans l'émergence et la progressions de l'HBP plutôt que de les exprimer sous la forme d'une seule et même entité.

##### **a. Hyperglycémie ou diabète non insulino-dépendant**

L'insuline présente une similarité structurelle avec l'IGF-1 (insulin-like growth factor) qui est associé au risque d'HBP (52). L'insuline peut se lier au récepteur de l'IGF-1, entraînant l'activation de sa voie de signalisation qui stimule la croissance et la prolifération des cellules prostatiques. Par ailleurs, à mesure que la concentration en insuline augmente, la protéine de liaison de l'IGF-1 diminue accentuant ainsi sa biodisponibilité. (53)

L'hyperinsulinémie conduit à une activité accrue du système nerveux sympathique et contribue à augmenter le tonus des muscles lisses de la prostate, causant des troubles urinaires plus importants indépendamment de l'accroissement de la prostate.

L'hyperglycémie produit une élévation du calcium dans les cellules musculaires lisses et le tissu neural, ce qui induit l'activation du système nerveux sympathique pouvant aggraver les symptômes urinaires liés à l'HBP. (52,53)

L'hyperinsulinémie chronique et l'intolérance au glucose peuvent occasionner une inflammation prostatique telle qu'observée chez les patients atteints du syndrome

métabolique. Elle pourrait jouer un rôle important dans le développement et la progression de l'HBP. L'activité des lymphocytes T dans les infiltrats inflammatoires de la prostate pourrait provoquer une stimulation de la prolifération des cellules stromales et épithéliales qui est soutenue par un mécanisme auto-immun. S'en suit, des lésions tissulaires et un processus chronique consécutif de cicatrisation répétitive induite par l'inflammation, qui peuvent conduire au développement de nodules d'HBP. (52,53)

#### **b. Obésité**

Chez les hommes obèses, l'augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> (kilogramme par mètre carré) de l'indice de masse corporelle (IMC) correspond à une augmentation de 0,41 millilitre du volume de la prostate. Les patients obèses ont un risque 3,5 fois plus élevé d'avoir une prostate élargie que les patients non obèses. Une analyse plus poussée de plus de 16 000 prostatectomies radicales a confirmé que chaque augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> de l'indice de masse corporelle était associée à une augmentation de 0,45 gramme du poids total de la prostate. Et que le risque d'hypertrophie de la prostate est 70 % plus élevé chez les patients obèses que chez ceux non obèses. (54)

#### **c. Hypertension artérielle**

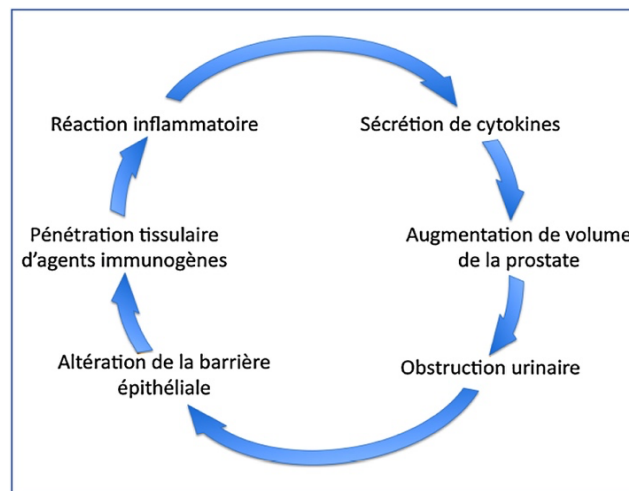
L'hypertension artérielle se produit chez environ 25% des patients atteints d'HBP. Des études épidémiologiques ont montré que les hommes hypertendus sont plus susceptibles de développer une HBP et de suivre un traitement médical et chirurgical que les hommes en bonne santé. Ces études ont émis l'hypothèse que les nerfs noradrénergiques pourraient contribuer à la composante dynamique de l'obstruction sous vésicale lors d'une HBP. (55)

### **2.3.5 L'inflammation**

L'hypertrophie bénigne de la prostate est fréquemment associée à une inflammation chronique prostatique. Lors d'un essai de réduction des manifestations cliniques du cancer de la prostate par le Dutastéride, une corrélation entre l'inflammation et l'HBP symptomatique a également été confirmée puisque 43% des hommes symptomatiques présentaient un infiltrat inflammatoire chronique (56). De plus, l'inflammation était associée à une prostate plus large, des niveaux de PSA plus élevés et un risque plus important de rétention urinaire.

La prostate est normalement peuplée d'un petit nombre de lymphocyte T et B, de macrophages et de mastocytes. Différentes études ont attesté que le tissu prostatique de patients porteurs d'HBP contenait une infiltration disséminée de lymphocytes T et B et de nombreux macrophages. La réponse immunitaire au niveau de la prostate est principalement médiée par les lymphocytes T, avec des lymphocytes T régulateur (CD-4) dans le stroma et des lymphocytes T cytotoxiques (CD-8) dans l'épithélium. Des analyses de l'expression des marqueurs d'activation des lymphocytes T ont démontré que ces médiateurs de l'inflammation restent chroniquement activés. (57,58)

L'accumulation locale de lymphocytes activés peut entraîner de fortes concentrations de cytokines pro inflammatoires, en particulier l'interleukine 15 (IL-15) dans les cellules stromales, l'interféron gamma dans les cellules basales et stromales et l'IL-8 dans les cellules épithéliales. L'IL-8 stimule l'hyperprolifération cellulaire épithéliale mais aussi stromale engendrant des lésions du tissu prostatique. Un processus de cicatrisation du tissu lésé se met en place qui active des processus hyperprolifératifs entraînant la réactivation cyclique de l'inflammation prostatique et le développement de nodules de l'HBP. (55)



*Figure 13: Inflammation chronique de l'hypertrophie bénigne de la prostate (59)*

### **2.3.6 Antigène spécifique de la prostate**

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est utilisé comme marqueur du cancer de la prostate et comme examen de seconde intention pour le diagnostic de l'HBP. Des études récentes montrent un lien entre la progression de l'HBP, la probabilité de survenue de complications et le taux de PSA.

L'étude "Baltimore Longitudinal Study of Aging" a révélé que le risque relatif d'HBP clinique augmenté en fonction du taux de PSA : (60)

- Chez les hommes de 40 à 49,9 ans, le risque était 3 à 6 fois plus élevé pour les hommes dont le taux de PSA était  $\geq 0,31$  ng/mL (nanogramme par millilitre) que chez ceux où le taux était  $\leq 0,30$ ng/mL.
- Chez les hommes de 50 à 59,9, le risque était 5 à 9 fois plus élevé chez les hommes ayant un taux de PSA  $> 0,80$  ng/mL que chez ceux avec un taux  $\leq 0,50$  ng/mL.
- Chez les hommes de 60 à 69,9, le risque était 11 fois plus élevé chez les hommes possédant un taux de PSA  $> 1,70$  ng/mL que chez ceux présentant un taux  $\leq 0,50$  ng/mL.

L'étude PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) a témoigné que l'incidence d'une rétention urinaire aigue liée à une HBP clinique était de 7,8% pour les patients présentant le plus faible taux de PSA et 19,9% chez ceux où le taux était le plus élevé. (61)

## **2.4 Signes cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

### **2.4.1 Symptômes du bas de l'appareil urinaire**

Comme expliqué précédemment, l'HBP peut occasionner une obstruction sous vésicale créant un obstacle mécanique et fonctionnel de la vidange mictionnelle responsable de l'apparition de symptômes du bas de l'appareil urinaire. Cet obstacle retentit sur le fonctionnement vésical puisque le détrusor va s'hypertrophier afin d'amplifier sa force de contraction et permettre la vidange vésicale malgré l'obstacle. Cette modification de l'architecture musculaire peut aussi s'accompagner d'un trouble de l'excitabilité musculaire (hypertonie vésicale) et provoquer des impériosités.

Ce phénomène est appelé « vessie de lutte ». A ce stade de compensation, la vessie se vide sans résidu post-mictionnel mais des signes cliniques apparaissent durant les différentes phases de la miction. (1)

#### **a. Troubles de la phase mictionnelle et post-mictionnelle**

Ces symptômes retrouvés lors de ces deux phases étaient anciennement appelés « symptômes obstructifs ».

Durant la phase mictionnelle, les symptômes sont : (62)

- Des difficultés à démarrer la miction
- Des difficultés à uriner avec un jet faible et peu puissant.
- Une miction par poussée abdominale
- Un jet urinaire haché

Durant la phase post-mictionnelle, les symptômes sont : (62)

- Des gouttes retardataires après la fin volontaire de la miction
- L'impression d'une vidange incomplète accompagnée d'une sensation de pesanteur ou la nécessité de retourner uriner quelques minutes après.

#### **b. Troubles de la phase de remplissage**

La pollakiurie nocturne et diurne : Il s'agit d'une miction fréquente avec une faible quantité d'urine qui survient le jour et la nuit. Elle est souvent remarquée quand elle est nocturne, au départ il s'agit d'une seule miction au petit matin puis elles s'intensifient au nombre de trois mictions ou plus par nuit. La pollakiurie nocturne, régulièrement révélatrice, est associée à une pollakiurie diurne qui se caractérise par l'impossibilité de contenir les mictions plus de deux heures. (62)

Il est nécessaire de distinguer la pollakiurie de la polyurie définie par des mictions fréquentes avec une quantité d'urine importante. La tranche d'âge concernée par l'HBP clinique (globalement à partir de la cinquantaine), peut être sujet à certains facteurs tels que la prise d'un traitement (diurétique), une forte consommation de boisson ou une pathologie (diabète notamment) qui peuvent causer une polyurie et fausser le diagnostic.

Nycturie : Elle correspond au besoin d'uriner la nuit réveillant le patient.

Impériosité mictionnelle : Elle correspond au besoin urgent d'uriner ce qui entrave la vie des patients car elle nécessite l'interruption immédiate de toute activité. Elle peut s'aggraver avec l'apparition **de fuite urinaire**, le patient ne parvient plus à se retenir jusqu'au toilette. (62)

Les symptômes de cette phase étaient anciennement appelés « symptômes irritatifs ».

*Tableau 3: Symptômes du bas de l'appareil urinaire liés à l'HBP*

Phase de remplissage	Phase mictionnelle	Phase post-mictionnelle
Pollakiurie diurne et nocturne Nycturie Impériosité mictionnelle (parfois avec fuite urinaire)	Difficulté à démarrer Jet faible et peu puissant Jet haché Miction par poussée	Gouttes retardataires Sensation d'une vidange incomplète

#### **2.4.2 Complications aiguës**

Après une phase de compensation, le détrusor hypertrophié subit progressivement une diminution de sa capacité contractile. Il n'arrive plus à compenser la résistance mictionnelle, dès lors un volume résiduel post-mictionnel apparaît et se majore au fil du temps. La paroi de la vessie s'amincit et se distend. La stase de ce résidu provoque une augmentation de la pression intravésicale qui conduit à la formation de diverticule et forme un terrain propice aux complications aiguës. (1)

##### **a. Rétention urinaire aiguë**

La rétention urinaire se définit par l'impossibilité brutale et douloureuse d'uriner dû à l'adénome formant un globe vésical. Elle constitue une urgence urologique avec drainage des urines à l'aide d'une sonde vésicale ou d'un cathéter sus-pubien afin de soulager le patient. Le plus souvent, elle nécessite un geste chirurgical.

##### **b. Infection urinaire**

L'infection urinaire est caractérisée par des brûlures, des douleurs pendant la miction, une pollakiurie diurne et nocturne importante et impérieuse. En plus de ces symptômes, elle s'accompagne d'une forte fièvre pouvant entraîner des malaises et une hématurie peut apparaître en fin de miction. Elle n'est rarement uniquement liée aux germes présents dans le résidu post-mictionnel. Il s'agit généralement d'une prostatite aiguë due à l'infection de l'adénome. Elle nécessite de réaliser un antibiogramme afin de mettre en place un traitement antibiotique adapté.

Elle peut également, par voie rétrograde, causer une orchite-épididymite se manifestant par une tuméfaction ainsi qu'un toucher sensible et douloureux des bourses.

**c. Hématurie**

Dans le cadre d'un adénome prostatique, elle est peu fréquente. Elle est macroscopique et fréquemment initiale lors de la miction toutefois si le saignement prostatique est abondant, elle peut être totale.

Il est important d'éliminer les autres étiologies de saignements de l'appareil urinaire tels que les tumeurs, les infections, les calculs ...

**d. Insuffisance rénale aigue obstructive**

Elle est secondaire à une rétention aigue d'urine ce qui la rend assez rare car la douleur induite par celle-ci amène souvent à consulter en urgence. (63)

**2.4.3 Complications chroniques**

L'adénome empêchant la vidange complète vésicale nécessite des mesures thérapeutiques afin de le faire disparaître. En leurs absences, le résidu post-mictionnel s'accroît considérablement et égale voire dépasse le volume vésical fonctionnel (300mL jusqu'à 1L). La conséquence majeure peut être l'incompétence du détrusor donnant lieu à une miction par regorgement, la vessie est définie de « **claquée** » car elle est hypoactive. L'altération chronique du détrusor va engendrer des complications chroniques. (40)

**a. Rétention vésicale chronique**

L'adénome prostatique forme un globe au niveau col vésical responsable de l'incontinence urinaire par regorgement. Le patient ne ressent plus le besoin d'uriner et évacue le trop plein vésical sous forme de fuites urinaires permanentes et indolores.

**b. Lithiase vésicale**

La stagnation des urines génère la formation de calculs vésicaux pouvant mesurer plusieurs centimètres. Ils sont formés par l'agrégation de substances minérales et organiques contenues dans les urines. Ils peuvent occasionner des infections urinaires, des douleurs et des hématuries par irritation de la paroi vésicale.

### c. Insuffisance rénale chronique obstructive

L'hyperpression intravésicale due à la rétention chronique d'urine va conduire au reflux urinaire dans les néphrons par l'un ou les deux uretères, ce phénomène est appelé hydro-néphrose. Sous l'effet de la pression hydrostatique, les tubules vont se dilater et la filtration glomérulaire diminue ce qui va activer des phénomènes inflammatoires. Cette inflammation va provoquer une fibrose pouvant détruire le parenchyme et causer l'insuffisance rénale chronique obstructive. (63)

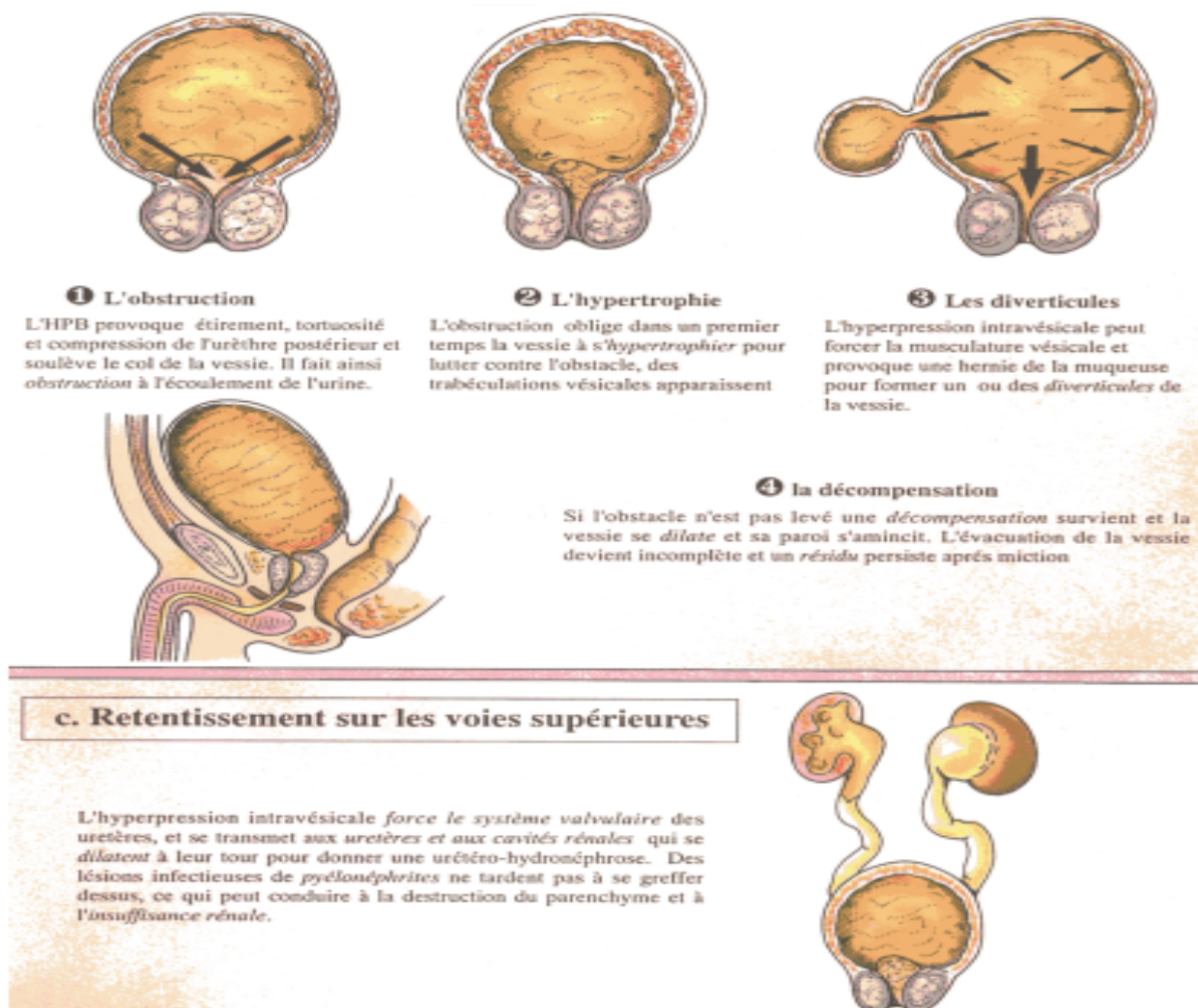


Figure 14: Réponse de la vessie à l'HPB (8)



#### **2.4.4 Dysfonctions sexuelles**

Les SBAU et les dysfonctions sexuelles sont des troubles que l'on retrouve fréquemment chez les hommes âgés. Partant de ce constat, l'enquête MSAM-7 ('Multinational Survey of the Aging Male') a été menée en 2004 auprès d'échantillons d'hommes âgés de 50 à 80 ans dans 6 pays européens et aux États Unis. L'objet de cette enquête était de « rechercher systématiquement la relation entre les SBAU, généralement causés par une HBP et la dysfonction sexuelle de l'homme âgé ». Il s'agit jusqu'alors de la plus grande étude jamais réalisée de la prévalence des SBAU et de la dysfonction sexuelle (les troubles de l'éjaculation et les troubles de l'érection). Sur les 34 800 questionnaires envoyés dans le cadre de cette étude, 12 815 jugés recevables, ont été analysés.

D'après les résultats de cette enquête, un lien entre les troubles sexuels et la sévérité des SBAU peut être établi chez la plupart des hommes.

La fréquence mensuelle moyenne de l'activité sexuelle chez les hommes présentant des SBAU légers est de 6,3 fois contre 3,44 fois chez ceux souffrant de SBAU sévères. Bien que l'âge soit un facteur de diminution de l'activité sexuelle, on observe que dans chacune des catégories d'âges, la sévérité des SBAU est d'une forte influence.

De même, ces résultats sont corrélés avec ceux des troubles de l'érection et de l'éjaculation car leurs fréquences augmentent avec la sévérité des SBAU, indépendamment de l'âge et de comorbidités majeures (diabète, hypertension, pathologie cardiaque ...).

Près de la moitié (48,7 %) de l'échantillon présente des troubles de l'érection et la fréquence de ce trouble passe de 43% chez les hommes ayant des SBAU légers à 82,5% pour ceux atteints de SBAU sévères.

Concernant les troubles de l'éjaculation, ils concernent 46% de l'échantillon. Ils évoluent de 41,8% pour les SBAU légers à 76,0% pour les SBAU sévères.

Les mécanismes physiopathologiques pouvant causer l'augmentation des troubles sexuels chez les hommes atteints de SBAU n'est pas bien comprise à ce jour. L'activité noradrénergique associée à une obstruction du col vésical pourrait perturber également le processus normal de l'érection et de l'éjaculation. Dans un récent modèle de lapin, l'obstruction partielle du col vésical a engendré une diminution de la régulation des sites récepteurs de l'endothéline-B au niveau du tissu caverneux du pénis. Celle-ci a engendré une vasoconstriction accrue et à une modification ultra-structurale des corps caverneux. En cas

de volume important, la prostate pourrait avoir une influence en comprimant localement des nerfs ou des vaisseaux nourriciers. L'anxiété, les variations d'humeur et l'insomnie liés aux SBAU devraient également être pris en compte car ils peuvent impacter la pratique sexuelle des patients.

En affirmant que l'importance des SBAU constitue un facteur de risque de la dysfonction sexuelle chez l'homme de plus de 50 ans, il semble important que les hommes âgés atteints de SBAU modérés ou sévères soient fréquemment questionnés sur leur activité sexuelle. (64)

## **2.5 Diagnostic de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique**

En France, l'hypertrophie bénigne de la prostate est sous diagnostiquée. Les patients et médecins ont chacun leur part de responsabilité.

D'une part, comme je l'ai déjà indiqué, les patients n'évoquent que trop peu leurs troubles urinaires à un médecin bien qu'ils soient majoritairement gênés par ceux-ci. Les patients les plus jeunes se montrent plus pudiques et appréhendent les impacts d'un traitement médical. Les patients plus âgés jugent leurs troubles urinaires normaux pour leur âge et redoutent une intervention chirurgicale.

D'autre part, les médecins généralistes ne systématisent pas assez sa recherche chez les patients de plus de 50 ans alors qu'en France, environ 65 à 75 % d'hommes atteints d'HBP clinique s'adressent en premier lieu à un médecin généraliste. (37)(65)

C'est pourquoi un guide de prise en charge en médecine générale, des symptômes du bas de l'appareil urinaires liés à une HBP, a été rédigé par le comité des troubles mictionnels de l'homme (CMTH) de l'association française d'urologie (AFU). Conçu sur la base des recommandations publiées en 2012 destinées aux urologues et adapté à la pratique de la médecine générale, ce guide comprend un bilan initial afin de procéder au diagnostic d'HBP clinique chez les patients de plus de 45 ans présentant des SBAU. Ce bilan initial de première intention comprend un interrogatoire, un examen physique et un examen urinaire. (66)

Le praticien généraliste peut aussi orienter le patient vers un urologue pour effectuer le diagnostic ou des examens supplémentaires.

### 2.5.1 L'interrogatoire

Le médecin doit tout d'abord questionner le patient sur ses antécédents médicaux et chirurgicaux, ainsi que sur ses traitements en cours pour écarter d'éventuelles causes de désordres urinaires autres que celles de l'HBP.

Les causes à éliminer sont les pathologies vésicales telles qu'une tumeur, une vessie neurologique (par exemple la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, un accident vasculaire cérébral ...) et les infections vésicales. De plus, une sténose urétrale ou du méat, un diabète, la prise de traitements à action anticholinergique ou diurétique doivent aussi être pris en compte car ils peuvent occasionner des troubles urinaires.

Le médecin doit ensuite caractériser les types de SBAU qui concernent le patient à savoir les SBAU de la phase mictionnelle, post-mictionnelle et de remplissage. Pour cela le médecin peut s'aider du questionnaire IPSS (international prostate symptom score), créé par l'association américaine d'urologie, auquel il a été rajouté une question évaluant la gêne induite par les SBAU (67). C'est un outil de dépistage et de suivi des symptômes de l'HBP. Il comprend 7 questions cotées 0 à 5 en fonction de l'intensité des symptômes ressentis. Le score total allant de 0 à 35 permet d'évaluer la sévérité des symptômes, considérés de :

- Symptômes légers de 0 à 7
- Symptômes modérés de 8 à 19
- Symptômes sévères de 20 à 35

Ce questionnaire, compréhensible pour la majorité des patients, doit être rempli individuellement par le patient et le médecin afin d'échanger ensemble sur les scores obtenus. Dans l'étude Trophée, une divergence de la perception des symptômes était constatée pour la moitié des patients par rapport à celles des médecins. Les médecins ont tendance à sous évaluer la sévérité des symptômes. (3)

Lors de cet interrogatoire, une évaluation de la fonction sexuelle est recommandée car il est reconnu que les SBAU et les traitements de l'HBP (que je citerai ultérieurement) ont un impact sur celle-ci.

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

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

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

Figure 15: Questionnaire I-PSS (68)

### **2.5.2 Examen physique**

Le patient doit préalablement vider sa vessie avant de réaliser l'examen physique. Cet examen comporte différents gestes à réaliser par le praticien. Il effectue une palpation sus-pubienne afin de rechercher un globe vésical et une palpation rénale pour rechercher une dilatation rénale signe d'hydro-néphrose. Il réalise un contrôle des organes génitaux externes pour la recherche d'une sténose du méat ou d'un phimosis ainsi qu'un contrôle neurologique périnéal avec vérification du tonus sphinctérien. Enfin, il procède au toucher rectal pour estimer le volume de la prostate et exclure la présence d'un cancer. En cas d'HBP, la prostate est ferme, lisse, régulière, indolore avec un volume augmenté qui provoque la disparition du sillon médian. Si le toucher est douloureux pour le patient, c'est un signe d'infection (prostatite). (69)

### **2.5.3 Examen urinaire**

L'utilisation de bandelettes urinaires lors de la miction d'urines fraîches sert à déceler une éventuelle hématurie microscopique et une infection qui sont des signes de complications (infection, calcul) ou de diagnostic différentiel de l'HBP.

La réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) permet de remarquer une leucocyturie témoin d'une prostatite ou une cystite et d'une hématurie.

### **2.5.4 Examens optionnels**

A la suite du bilan initial, le médecin généraliste peut prescrire des examens supplémentaires à son patient. L'intérêt est d'appuyer son diagnostic, d'examiner une, voire plusieurs complications de l'HBP qu'il suspecte ou bien d'éliminer un diagnostic différentiel.

#### **a. Le catalogue mictionnel**

Le catalogue mictionnel est intéressant pour explorer les symptômes de la phase de remplissage en particulier les épisodes d'impériosité et de fuites urinaires. C'est au patient de

le remplir lui-même durant trois jours pendant lesquels il doit renseigner le volume et l'horaire des mictions.

#### **b. L'antigène spécifique de la prostate**

Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate est généralement demandé par le praticien lorsque l'examen clinique (âge, comorbidité, espérance de vie) et le toucher rectal sous-tendent une suspicion de cancer.

#### **c. L'échographie de l'appareil urinaire**

Au niveau de la prostate, l'échographie de l'appareil urinaire permet d'évaluer de façon plus précise le volume de la prostate que le toucher rectal. Elle permet aussi d'apprécier la présence, s'il y a, du lobe médian qui fait protrusion au niveau du col de la vessie engendrant une obstruction sous vésicale sévère.

Au niveau vésical, elle donne l'occasion de visualiser une anomalie comme une tumeur, un épaissement, un calcul ou un diverticule. Elle aussi intéressante pour mesurer le volume du résidu post-mictionnel responsable de complications aiguës voire chroniques.

Au niveau rénal, elle permet de rechercher une dilatation et une atteinte du parenchyme signes d'une insuffisance rénale chronique.

#### **d. Créatininémie**

L'élévation de la créatininémie peut traduire l'hydro-néphrose qui est le signe d'une insuffisance rénale chronique.

### **2.5.5 Diagnostic différentiel**

L'HBP clinique correspond à l'enchevêtrement d'une augmentation marquée du volume de la prostate, d'une obstruction sous vésicale et de symptômes du bas de l'appareil urinaire.

Ces symptômes peuvent avoir d'autres origines que celle de l'HBP responsables d'hyper ou d'hypo-activité vésicale, d'obstruction sous vésicale et de nycturie. (69)

L'hyperactivité vésicale peut être d'origine idiopathique, vésicale (infection, tumeur), neurologique (maladie de Parkinson, AVC, SEP ...) ou due au vieillissement.

L'hypoactivité vésicale a différentes causes comme les maladies neurologiques, le vieillissement vésical et la prise de médicaments à action anticholinergique.

L'Obstruction sous vésicale peut faire suite à des obstacles anatomiques telles qu'une sténose urétrale ou du méat et une tumeur prostatique.

La nycturie peut être induite par une polyurie nocturne chez les hommes atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'apnée du sommeil. Les hommes diabétiques et ceux suivant un traitement diurétique ou bien ressentant un besoin irrésistible de boire constamment expriment une polyurie diurne entraînant une nycturie.

Après avoir exclu les diagnostics différentiels, le médecin établira le diagnostic d'HBP clinique avec ou sans complications en s'appuyant sur la sévérité des SBAU et les examens complémentaires. En fonction du diagnostic, il évoquera avec le patient les différentes prises en charge possibles.

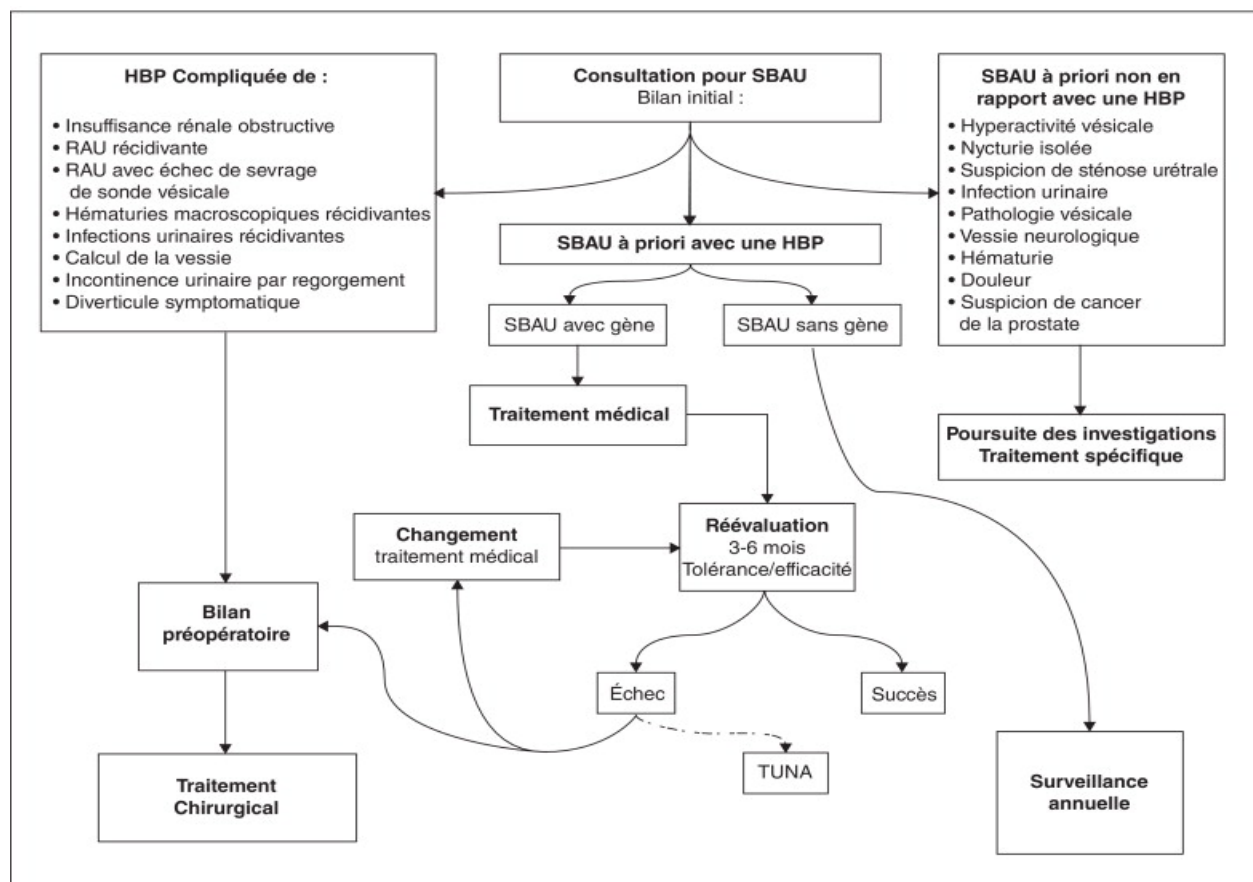


Figure 16: Diagnostic et prise en charge de l'HBP (70)

## **2.6 Prise en charge de l'HBP**

L'HBP est une pathologie bénigne mais elle nécessite une surveillance et une prise en charge lorsqu'elle devient symptomatique. Les symptômes du bas de l'appareil urinaire et les complications qui lui sont liés peuvent causer une gêne qui entrave le quotidien du patient. Lors du bilan initial, l'évaluation de la sévérité des symptômes doit permettre au médecin et à son patient d'envisager une prise en charge adaptée. Le médecin est tenu d'informer, de manière éclairée, le patient sur sa pathologie car lors de l'étude PHARE, les praticiens généralistes jugeaient que plus de la moitié des patients ne l'étaient pas. (38)

### **2.6.1 Abstention thérapeutique avec surveillance**

L'abstention thérapeutique est recommandée par l'AFU et EAU (European association of Urology) pour les patients présentant une HBP non compliquée et des SBAU minimales à modérées qui n'altèrent pas la qualité de vie. (71)

Le médecin doit décrire l'origine des troubles urinaires, préciser leur caractère bénin et renseigner les règles hygiéno-diététiques à suivre afin que le patient se sente concerné et rassuré.

Lors de l'étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) menée sur 5 ans chez des hommes de plus de 50 ans, seulement 20% des patients ne suivant pas de traitement ont vu leurs symptômes se dégrader. Chez 80% de ces patients il s'agissait d'une amplification de la sévérité des SBAU. Une complication, en particulier un problème de rétention urinaire aiguë ne s'est produit que dans moins de 5 % des cas. (72)

Lors de cette surveillance, il est nécessaire d'interroger le patient sur ses symptômes et de lui faire remplir l'autoquestionnaire IPSS.

Il faut également évaluer le débit urinaire à l'aide d'un appareil permettant d'enregistrer les paramètres de la miction et notamment le débit urinaire maximal (Q<sub>max</sub>). Il renseigne sur l'éventuelle présence d'une obstruction à la vidange. Pour interpréter les résultats, il est impératif d'avoir une miction supérieure à 150 millilitres (mL). Physiologiquement, le Q<sub>max</sub> est supérieur à 15mL/seconde, entre 8 et 15ml/s l'obstruction est considérée de modérée et devient sévère en dessous de 8mL/s.

Enfin, il faut rechercher et évaluer le résidu post-mictionnel par échographie vésicale.



Cette surveillance sera renouvelée 6 mois après la date du diagnostic établi puis une fois par an par la suite. Elle constitue aussi le suivi thérapeutique. (71)

### **2.6.2 Traitements médicamenteux**

L'AFU et l'EAU recommandent un traitement médical pour les patients atteints d'HBP non compliquée avec des SBAU modérés à sévères qui affectent leur qualité de vie. (71)

Le médecin portera son choix et orientera le patient vers un traitement en fonction de son efficacité et de sa tolérance dans le but d'atténuer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire le risque de complications. Ce choix doit être partagé par le patient et le médecin car seulement 5% des généralistes prenaient en compte l'avis du patient dans l'étude TROPHEE (3). Si le patient n'adhère pas à son traitement, l'observance de celui-ci en sera affectée.

Le poids de la prostate est un facteur déterminant pour le choix de la classe thérapeutique à choisir. Chez les patients présentant une prostate d'un poids supérieur à 40 grammes, il est préférable d'utiliser les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase. (71)

Quatre classes pharmacologiques sont recommandées dans le traitement des symptômes du bas de l'appareil urinaire liées à une HBP. Il s'agit des  $\alpha$ 1-bloquants, des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, de la phytothérapie et des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5). Les  $\alpha$ 1-bloquants et la phytothérapie constituent les traitements de première intention.

#### **a. $\alpha$ 1-bloquants**

Les récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques présents dans l'ensemble du corps humain sont très répandus dans les voies urinaires inférieures. Ces récepteurs sont composés de trois sous-types :  $\alpha$ 1A,  $\alpha$ 1B et  $\alpha$ 1D. Le sous-type  $\alpha$ 1A représentent environ 75% des récepteurs prostatiques et il est le principal régulateur du tonus musculaire lisse de la prostate, du col vésical et de l'urètre prostatique. Le sous-type  $\alpha$ 1B est largement répandu au niveau vasculaire et provoque des hypotensions lorsqu'il est inhibé. Les récepteurs  $\alpha$ 1D servent de médiateur pour la contraction du détrusor et se trouvent également dans le système nerveux central. (73)(74)

Les  $\alpha$ -bloquants sont des inhibiteurs réversibles des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques. Ils entraînent un relâchement de l'urètre prostatique, du col vésical ainsi qu'une réduction de la composante dynamique de l'obstruction sous vésicale quarante-huit heures après le début du traitement. Leurs actions permettent d'améliorer la miction et les symptômes de l'HBP avec une réduction du score IPSS de 35 à 40% et une augmentation du débit urinaire de 20 à 25% (65).

Les traitements ont démontré une efficacité comparable entre eux mais différent au niveau de la tolérance en raison de leur « uro-sélectivité ». Ils sont divisés en deux catégories, les  $\alpha_1$ -bloquants sélectifs et non-sélectifs. (75)

#### **Les $\alpha$ -bloquants non sélectifs :**

La térazosine, la doxazine et l'alfuzosine sont des molécules non sélectives qui vont agir sur les trois sous types de récepteurs- $\alpha_1$ . Il est préférable que ces médicaments soient pris le soir en raison de leur risque d'hypotension.

L'alfuzosine LP 10 mg possède également une indication thérapeutique comme traitement adjuvant au sondage médical dans la rétention urinaire aigue liée à l'HBP.

Le résumé de ces trois molécules est à retrouver dans le tableau figurant en annexe 1.

#### **Les $\alpha_1$ -bloquant sélectif :**

La tamsulosine et la silodosine sont deux molécules sélectives. La silodosine n'agira qu'au niveau du récepteur- $\alpha_1A$  alors que la tamsulosine agira sur les récepteurs- $\alpha_1A$  et  $\alpha_1D$ .(75–77)

*Tableau 4: Alpha1-bloquants sélectifs*

	<b>Tamsulosine</b> Omix LP <sup>®</sup> / Omixel LP <sup>®</sup> / Josir LP <sup>®</sup> / Mecir LP <sup>®</sup>	<b>Silodosine</b> Silodyx <sup>®</sup> / Urorec <sup>®</sup>
Posologie et mode d'administration	Une gélule ou un comprimé de 0,4 mg une fois par jour après un petit déjeuner consistant.	Une gélule de 4 ou 8 mg une fois par jour pendant un repas, de préférence à heure fixe.
Effets indésirables	Troubles de l'éjaculation avec éjaculation rétrograde et diminution ou absence d'éjaculation Étourdissements	Troubles de l'éjaculation dont éjaculation rétrograde Émission réduite ou nulle de sperme Vertige Diarrhée
Interactions médicamenteuses	Alpha-bloquants Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Alpha-bloquants Inhibiteurs puissants du CYP3A4 I-PDE5
Contre-indication	Antécédent d'hypotension orthostatique Insuffisance hépatique sévère	Aucune sauf hypersensibilité à la substance active

### **b. La phytothérapie**

Le Prunier d'Afrique (Tadenan<sup>®</sup>) et le Palmier de Floride (Permixon<sup>®</sup>) font partis des traitements de première intention dans la prise en charge des patients atteints d'HBP non compliquée avec des SBAU modérés à sévères qui affectent la qualité de vie (71). Je les développerai ultérieurement dans la troisième partie.

### **c. Inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase**

Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductases bloquent la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone dans les cellules stromales et épithéliales prostatiques provoquant l'apoptose des cellules épithéliales. La 5 $\alpha$ -réductase se présente sous deux isoformes : 5 $\alpha$ RD1 et 5 $\alpha$ RD2. La 5 $\alpha$ RD2 représente l'activité prédominante au niveau de la prostate, la 5 $\alpha$ RD1 se trouve majoritairement dans les tissus extra-prostatiques (cutané et hépatique). (78)

Le finastéride bloque sélectivement la 5 $\alpha$ RD2 alors que le dutastéride agit sur les deux isoformes. Ces deux traitements induisent une réduction de 20 à 30% du volume prostatique et du score IPSS de 23 à 33% ainsi qu'une augmentation de 0,9 à 2,2mL/s du débit urinaire maximal. Ces résultats sont significatifs après six à douze de mois de traitement, il est important d'en informer le patient. (79)

Ces deux traitements sont recommandés en seconde intention. (80,81)

Tableau 5: Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase

	Finastéride Chibro-proscar <sup>®</sup>	Dutastéride Avodart <sup>®</sup>
Posologie et mode d'administration	1 comprimé de 5mg par jour	1 capsule de 0,5mg par jour
Effets-indésirables	Diminution de la libido Douleurs testiculaires Diminution de la qualité du sperme Diminution du volume de l'éjaculat Prurit, urticaire	Impuissance Diminution de la libido Trouble de l'éjaculation Prurit, urticaire
Interactions médicamenteuses	Aucune	Possible interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4
Contre-indication	Chez l'enfant	Chez l'enfant et l'adolescent Insuffisance hépatique sévère Allergie au soja ou l'arachide

Concernant le dutastéride l'impuissance, la diminution de la libido et les troubles de l'éjaculation ont une forte prévalence la première année de traitement mais diminuent nettement à partir de la deuxième.

#### **d. Association Dutastéride et Tamsulosine**

L'étude CombAT (the combination of Avodart and Tamsulosin) menée durant quatre ans a permis de comparer l'efficacité de l'association dutastéride-tamsulosine aux monothérapies respectives de ces deux molécules. Cette étude en double aveugle randomisée comprenait 4844 patients âgés de 50 ans ou plus avec un diagnostic d'HBP clinique. Ils ont été répartis en trois groupes : un groupe traité par dutastéride, un deuxième traité par tamsulosine et un troisième traité par l'association dutastéride-Tamsulosine.

Les résultats de cette étude montrent que l'association a entraîné une diminution du score iPSS de 6,3 points contre 3,8 pour la tamsulosine et 5,3 pour le dutastéride. Elle a diminué le volume total de la prostate de 27,3% contre une augmentation de celui-ci de 4,6% pour la tamsulosine et une diminution de 28% pour la dutastéride. La bi-thérapie augmente le débit urinaire maximal de 2,4mL/s contre 2,0 mL/s pour le dutastéride et 0,7 mL/s pour la tamsulosine. Enfin, elle diminue le risque relatif de rétention urinaire aigue de 67,6% et du recours à la chirurgie de 70,6% par rapport à la tamsulosine. Respectivement, elle les diminue de 18,3 % et 31,1% pour le dutastéride. (82)

#### **Dutastéride + Tamsulosine (Combodart 0,5mg/0,4mg) :**

Le Combodart® dispose d'une AMM pour le traitement des symptômes modérés à sévères de l'HBP. Il est recommandé en seconde intention. (83)

Posologie : Une gélule une fois par jour trente minutes après le repas. Il est préférable de maintenir la prise toujours après le même repas.

Effets-indésirables : L'impuissance, une diminution de la libido, des troubles de l'éjaculation et des vertiges lui sont rapportés.

Intéraction médicamenteuse : Aucune étude propre au Combodart® n'a été réalisée, en dépit de cela il faut se référer à celles de la Tamsulosine et du Dutastéride.

Contre-indication : Il est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents, chez les patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique ou ayant une insuffisance hépatique sévère.

#### **e. Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (I-PDE5)**

Le Tadalafil (Cialis®) est le seul I-PDE5 à disposer d'une AMM pour le traitement des hommes ayant des symptômes modérés à sévères liés à l'HBP et une dysfonction érectile.

Le mécanisme d'action dans le traitement de l'HBP n'est pas encore bien connu. Il semblerait que l'inhibition réversible et sélective de la phosphodiésterase de type 5, observée dans les muscles lisses de la prostate et de la vessie, augmente la concentration en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc induit une relaxation musculaire qui pourrait réduire les symptômes de l'HBP. (84)

Une étude internationale a étudié, chez des hommes de plus de 45 ans présentant une HBP clinique, l'efficacité du Tadalafil 2,5mg et 5mg sur les SBAU et la dysfonction érectile. Un groupe composé de 198 hommes était traité par Tadalafil 2,5 mg, un autre composé de 208 hommes traité par du Tadalafil 5mg et enfin un dernier groupe placebo de 200 hommes. A la fin des douze semaines de traitement, les résultats témoignaient d'une diminution du score IPSS de 4,6 points pour le groupe Tadalafil 2,5mg et de 6,1 points pour le groupe Tadalafil 5mg contre 3,8 points pour le groupe placebo.

Concernant la fonction érectile, elle était appréciée via le score de l'IIEF-EF (International Index of Erectile Function Erectil function domaine score). Le score a augmenté de 5,2 points pour le groupe Tadalafil 2,5mg et de 6,5 points pour le groupe Tadalafil 5mg contre 1,8 points pour le groupe placebo. (78)

Nous pouvons en déduire que le Tadalafil est un traitement efficace pour réduire les symptômes urinaires de l'HBP et la dysfonction érectile. Toutefois, le Tadalafil ne bénéficie d'aucune prise en charge par l'assurance maladie.

#### **Tadalif 5mg (Cialis®) :**

Posologie : Un comprimé de 5mg une fois par jour de préférence au même moment de la journée indifféremment des repas.

Effets-indésirables : Il entraîne des céphalées, des bouffées vasomotrices, une congestion nasale, une dyspepsie, des douleurs musculaire et dorsales.

Intéractions-medicamenteuses : Les études ont été réalisées pour des doses de 10 ou 20mg, aucune ne concerne le Tadalafil 5mg.

Contre-indications : En l'absence d'études chez les patients ayant eu des antécédents cardiovasculaires, il est contre-indiqué chez les patients :

- Ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des trois derniers mois
- Souffrant d'angor instable ou présentant des douleurs angineuses pendant les rapports sexuels
- Ayant présenté une insuffisance cardiaque supérieure ou égale à la classe 2 au cours des six derniers mois
- Les patients présentant des troubles du rythme non contrôlés, une hypo ou hypertension artérielle non contrôlée
- Les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des six derniers mois
- Ayant une perte de vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle. (84)

### **2.6.3 Traitements chirurgicaux**

Les traitements chirurgicaux sont recommandés par l'AFU et l'EAU en cas d'HBP compliquée (rétention urinaire aigue, calcul ou diverticule vésical, IRC obstructive...), de SBAU modérés à sévères résistants au traitement médical ou bien lorsque le patient souhaite une intervention chirurgicale plutôt qu'un traitement médical. Ce sont les seuls traitements curatifs de l'HBP. Les trois interventions chirurgicales recommandées sont l'incision cervico-prostatique (ICP), la résection transurétrale de la prostate (RTUP) et l'adenomectomie voie haute (AVH). (71)

#### **a. Résection transurétrale de la prostate**

La résection transurétrale de la prostate (RTUP) est recommandée pour des volumes prostatiques inférieurs à 80 mL. Elle est considérée comme l'intervention chirurgicale de référence pour les hommes ayant un volume prostatique compris entre 30 et 80 mL.

Cette intervention consiste à élargir le canal de l'urètre prostatique en supprimant l'adénome qui l'entoure et qui altère le bon écoulement de l'urine. Le tissu prostatique formant l'adénome est taillé en copeaux à l'aide d'un résecteur endoscopique. (85)

Résultats à 12 mois :

La RTUP permet une amélioration des SBAU par une diminution moyenne de 71% de l'intensité de ceux-ci et une réduction du score IPSS de 12 points.

Le débit urinaire maximum (Qmax) est nettement amélioré avec une augmentation moyenne de 120% qui représente 10mL/s.

Le résidu post mictionnel réduit en moyenne de 60%.

A plus long terme la nécessité de recourir de nouveau à un traitement est de 6% à 1an, 12% à 5ans et 15% à 8ans. (86)

Complications précoces :

La principale complication aigue est l'hémorragie qui est majorée chez les patients sous traitements anti-thrombiques. Les infections urinaires diffèrent de 4 à 20% et une rétention urinaire se produit dans 3 à 9% des cas. (86)

Complications chroniques :

L'éjaculation rétrograde est une complication importante puisqu'elle concerne **90%** des patients. L'incontinence urinaire transitoire (inférieure à 3mois) survient dans 30 à 40% des cas, si celle-ci persiste au-delà de six mois elle peut être le résultat d'une insuffisance sphinctérienne, d'une hyperactivité vésicale ou les deux. Une sténose urétrale apparait dans 2 à 9% des cas. (86)

**b. Incision cervico-prostatique**

L'incision cervico-prostatique est l'intervention chirurgicale de choix chez les jeunes patients souhaitant conserver une éjaculation fonctionnelle. Cependant ceux-ci doivent présenter une prostate dont le volume est inférieur ou égal à 30 mL et sans lobe médian. (87)

Elle consiste à inciser, à l'aide d'un résecteur, l'urètre prostatique et le col vésical afin de les élargir lorsqu'ils sont trop étroits et empêchent la bonne évacuation de l'urine. (88)

Résultats à 12 mois :



Son efficacité sur les SBAU est conséquente puisqu'elle est similaire à celle de la RTUP et l'augmentation du Qmax est de 70%. En revanche la réduction du résidu post mictionnel est moindre que celle de la RTUP. (89)

Complications précoces :

Il est fréquent qu'un saignement modéré, une infection urinaire ou une épididymite surgissent à la suite de l'opération. (89)

Complications tardives :

Il est régulier qu'un rétrécissement du méat urétral, de l'urètre ou du col vésical réapparaisse. Le patient peut être sujet à des infections urinaires ou épididymaires répétitives. Une incontinence mineure limitée à quelques gouttes terminales ou à l'effort peut persister après l'opération. Enfin, la nécessité d'une nouvelle intervention ou d'une résection de prostate est de 17%. (89)

L'incision cervico-prostatique a pour intérêt de préserver dans 70% des cas une éjaculation fonctionnelle néanmoins le risque de récurrence des symptômes est plus élevé que pour la RTUP.

**c. Adénectomie par voie haute**

L'adenectomie par voie haute est l'intervention de référence pour les hommes possédant une prostate d'un volume supérieur à 80mL car elle permet l'extraction la plus complète de l'adénome prostatique.

Elle consiste à retirer l'adénome qui obstrue l'urètre en passant au travers de la vessie ou en incisant la capsule prostatique. Elle peut être réalisée en ouvrant l'abdomen de quelques centimètres ou bien par voie coelioscopique. (90)

Résultats :

Elle permet une nette réduction des SBAU car leur intensité diminue de 63 à 83% et le score IPSS est abaissé de 60 à 87%. Il est observé en moyenne une amélioration de 375% du débit urinaire maximum et le résidu post mictionnel est réduit de 86 à 98%.

Le risque de récurrence à cinq ans est considéré quasi-nul. (89)

Complications :

La principale complication est l'éjaculation rétrograde qui survient dans **80%** des cas. Des saignements se manifestent au cours ou suite à l'opération dans 7 à 14% des cas. Le risque

d'incontinence causé par une atteinte sphinctérienne est de 10%. Enfin, une sténose urétrale apparaît dans 6% des cas. (89)

#### **2.6.4 Conclusion**

Entre 2004 et 2008, l'ensemble des prescriptions médicamenteuses et chirurgies liées à l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été recensées en France. Durant cette période, 2 620 269 hommes ont reçu un traitement pharmacologique ou bien ont subi une intervention chirurgicale.

Concernant les traitements pharmacologiques, dans 86,8% des cas les médecins généralistes et urologues prescrivaient des monothérapies. Parmi elles, les  $\alpha$ 1-bloquants étaient les plus fréquents (60%), les phytomédicaments (extraits de Palmier de Floride et Prunier d'Afrique confondus) étaient prescrit à hauteur de 27,4% et les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase ne représentaient que 12,6% des prescriptions. L'observance thérapeutique n'était que moyennement satisfaisante car le taux annuel d'interruption de traitement varié de 21 à 26%. Parmi ces patients, 18 à 21% ont changé de classe thérapeutique en raison d'effets indésirables ou du manque d'efficacité. Ces changements s'effectuaient régulièrement entre les  $\alpha$ 1-bloquants et la phytothérapie.

Seulement 10% des patients ont subi une intervention chirurgicale et 13,8% d'entre eux ont dû poursuivre un traitement pharmacologique durant l'année qui a suivi leur opération. (91)

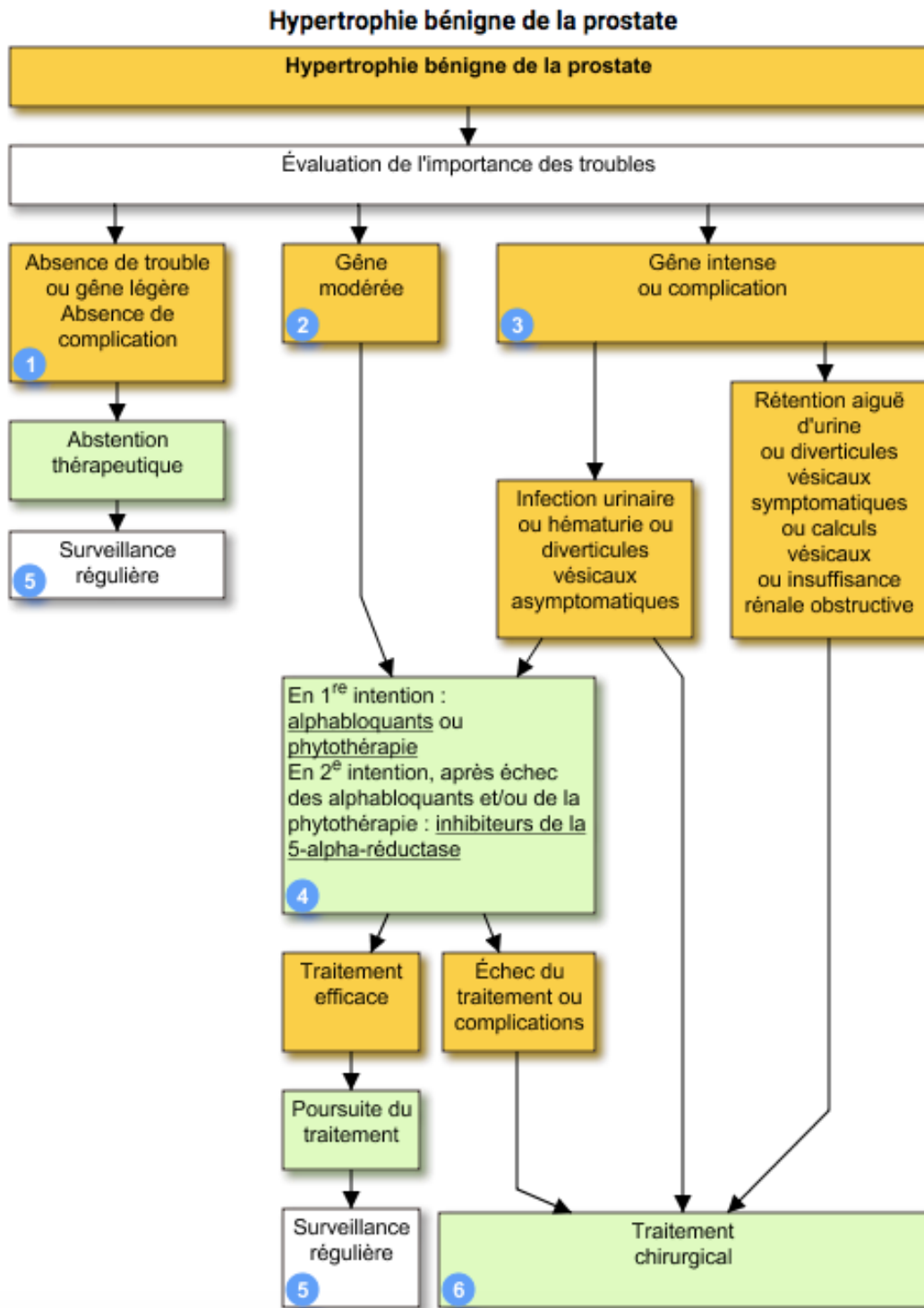


Figure 17: Prise en charge de l'HBP (92)

## **Partie 3- Conseils et recommandations à l'officine**

### **3.1 Conseils hygiéno-diététiques**

#### **3.1.1 Apport hydrique et rééducation vésicale**

Une étude a été menée durant 24 mois chez 742 hommes âgés de 50 ans ou plus ayant des SBAU modérés (IPSS 8 à 19) liés à une HBP. Un premier groupe était composé de 369 patients traités par Dutastéride et Tamsulosine, le second groupe comptait 372 patients sans traitement initial mais chez qui un traitement par Tamsulosine était mis en place si les symptômes ne s'amélioraient pas au cours de l'étude. Au départ de celle-ci, les deux groupes ont participé à une séance d'éducation thérapeutique visant à améliorer les symptômes de l'HBP et la qualité de vie des patients.

Durant cette séance, les médecins ont tout d'abord expliqué au patient l'origine et les causes de l'évolution d'une HBP clinique ainsi que les futurs symptômes possibles. Puis, ils leurs ont communiqué des conseils de mode de vie à adopter vis-à-vis de la consommation hydrique ou de boissons caféinées journalière ainsi que des exercices de rééducation vésicale.

Il a été recommandé aux patients de garder un apport hydrique de 1,5 à 2L par jour en fractionnant cet apport en plusieurs prises par jour. Cette consommation doit être évitée ou réduite dans les deux heures qui précèdent une situation où il sera compliqué de se rendre aux toilettes (long trajet par exemple) et qui précèdent l'heure du coucher afin de diminuer la nycturie. Il est préférable de remplacer les boissons caféinées par des boissons décaféinées.

Lors des mictions, le patient doit essayer d'adopter une double miction qui consiste à attendre quelques instants à la fin de la miction avant d'essayer d'uriner de nouveau pour aider la vessie à se vider complètement et éviter les gouttes retardataires. Cependant, il est important que le patient ne pousse pas lors de cette double miction.

Il est intéressant que le patient tienne un calendrier mictionnel durant 3 jours minimum en notant la fréquence et le volume de ses mictions. Afin de mieux contrôler sa vessie et ses mictions, le patient peut entreprendre de se retenir deux minutes à chaque envie d'uriner. S'il y parvient durant trois jours consécutifs, il peut essayer de se contenir une minute de plus et continuer progressivement jusqu'à atteindre 15 minutes. Cette progression peut prendre un

certain temps mais elle permettra au patient de rééduquer sa vessie et d'abaisser son nombre de miction.

Au cours de l'étude, l'évaluation des symptômes se faisait par le questionnaire I-PSS et l'amélioration de la qualité de vie était évaluée par la question 8 (IPSS-Q8).

A la fin des 24 mois, chez les patients ne recevant pas de traitement initial le score I-PSS avait diminué en moyenne de 3,6 points. Dans leur quotidien, les patients étaient moins gênés par leurs symptômes car le score IPSS-Q8 avait réduit de 1,1 point. Toutefois, 25% de ces patients ont eu recours au traitement par Tamsulosine car ils ne ressentaient aucune amélioration des symptômes malgré le suivi des conseils donnés lors de l'éducation thérapeutique. (93)

Cette étude nous démontre qu'une explication détaillée et fournie de l'HBP clinique accompagnée de conseils avisés peuvent contribuer à réduire les symptômes du patient. Il est important que le patient ait une bonne compréhension de ses symptômes.

### **3.1.2 L'alimentation**

Pendant sept ans, une étude a évalué l'association entre les facteurs alimentaires et la progression des symptômes de l'HBP chez 4770 hommes âgés de 55 ans ou plus présentant une HBP clinique. (94)

La consommation régulière de lait ou de produits laitiers tels que les fromages laitiers constitués d'acides gras saturés semble engendrer un risque d'aggravation de 31% des symptômes de l'HBP.

Chez les hommes qui consomment une fois par jour de la viande rouge, le risque de progression des symptômes par rapport à ceux qui en consomment une fois par semaine est de 38%.

Les légumes semblent jouer un rôle protecteur puisque les hommes qui mangent trois portions ou plus de légumes par jour par rapport à ceux qui n'en mangent qu'une présentent un risque inférieur de 32% de progression des symptômes.

Les légumes et les fruits contiennent des antioxydants, des polyphénols, des minéraux et des fibres qui peuvent jouer un rôle bénéfique sur les processus inflammatoires associés à la progression de l'HBP.

### **3.1.3 L'alcool**

Une consommation modérée d'alcool n'entraîne pas d'impact sur les symptômes de l'HBP. En revanche les hommes buvant deux verres d'alcool par jour quotidiennement courent un risque de 30% de voir leurs symptômes s'aggraver par rapport à ceux qui n'en boivent qu'un par jour. (94)

### **3.1.4 Activité physique et sédentarité**

Lors d'une étude réalisée chez des hommes de 40 à 75 ans, il a été démontré qu'une activité physique (type marche à pied) pratiquée deux à trois heures par semaine réduisait le risque de progression des troubles urinaire liés à une HBP de 25%. (95)

### **3.1.5 Conclusion**

D'après ces études, il semble nécessaire de rappeler aux patients que l'alimentation, l'activité physique, l'apport hydrique et d'alcool influent sur leurs symptômes urinaires. Un régime alimentaire avec un apport modéré de produits laitiers, de viandes rouges et d'alcool est à préconiser. Inversement, la consommation régulière de fruits et légumes doit être incitée. Il est important que les patients maintiennent une activité physique hebdomadaire. La consommation hydrique journalière doit être maintenue mais les apports doivent cesser deux heures avant le coucher. Enfin, des exercices de mictions quotidiens peuvent conduire à améliorer les symptômes urinaires des patients.

## **3.2 La phytothérapie**

D'un point de vue étymologique, le mot « phytothérapie » provient des termes grecs « phytos » et « therapeuo » qui signifient respectivement « plante » et « soigner ». L'utilisation ancestrale des plantes par les hommes afin de se soigner a permis au fur et à mesure des siècles d'acquérir de nombreuses connaissances quant à leurs intérêts thérapeutiques. La phytothérapie est décrite aujourd'hui comme la « thérapie par les plantes ». Les plantes

médicinales possèdent des propriétés curatives ou préventives pour la prise en charge de pathologies bénignes et sont dépourvues de toxicité dans des conditions normales d'utilisation. Leurs propriétés proviennent d'une partie ou de la totalité de la plante contenant généralement plusieurs substances actives. Les plantes médicinales sont utilisées pour la fabrication de médicaments (phytomédicaments) mais aussi de compléments alimentaires.

Ces dernières années, la phytothérapie jouit d'un regain d'intérêt avec des patients qui s'orientent davantage vers des thérapies naturelles. Elle constitue une alternative intéressante aux médicaments de synthèse, toutefois elle n'est pas sans risque. Les substances actives renfermées dans les plantes médicinales peuvent s'avérer dangereuses et doivent être employées avec précaution selon l'âge, les éventuels pathologies et traitements concomitants des patients. Le pharmacien de par ses connaissances, orientera les patients vers l'alternative qui lui semble la plus appropriée et bénéfique. (96)(97)

Dans cette partie, nous étudierons l'intérêt de cinq plantes dans la prise en charge de l'HBP symptomatique. Il sera question du palmier nain de floride, du prunier d'afrique, de la courge, de l'ortie dioïque et de l'épilobe.

### **3.2.1 Palmier nain de Floride**

#### **a. Description**

Le Palmier nain de Floride ou Palmier scie dont le nom latin est *Serenoa repens* est une plante médicinale appartenant à la famille des Aricaceae. On le retrouve en Inde occidentale et dans la partie sud-est des Etats-Unis. Ses fruits appelés drupes, de la taille d'une olive et de couleur noire, renferment les principes actifs : (98)

- Des acides gras libres (acide laurique, oléique, myristique, linéolique, linoléique, palmitique ...)
- Des glucides (galactose, arabinose et acide uronique)
- Des phytostérols (bêta-sitostérol, campesterol, cycloarténol, stigmastérol)
- En faible quantité des flavonoïdes (isoquercétine), des tanins, des acides organiques (acides caféiques, chlorogénique et anthralinique)

## **b. Actions pharmacologiques**

L'extrait du *Serenoa repens* utilisé pour le traitement des SBAU liés à l'HBP correspond à la fraction lipido-stérolique contenant les acides gras libres et les phytostérols qui semblent être les constituants pharmacologiques actifs. Les mécanismes d'actions de ces constituants restent encore mal établis mais il a été observé que :

L'extrait possède une activité androgénique par l'inhibition spécifique des deux sous types de la 5 $\alpha$ -réductase prostatique et l'inhibition de la liaison de la DHT à ses récepteurs. Cette double inhibition réversible et dose dépendante freine la croissance prostatique.

Il présente aussi une activité anti-inflammatoire en inhibant la cyclooxygénase et la 5-lipoxygénase qui participent à la production de prostaglandines et leucotriènes qui sont des médiateurs pro-inflammatoires favorisant la prolifération cellulaire.

De plus, cet extrait possède un effet spasmolytique sur le détrusor en bloquant les canaux calciques et la contraction induite par l'acétylcholine. (98)

## **c. Efficacité clinique**

Le Permixon<sup>®</sup> est une spécialité indiquée dans le traitement de l'HBP symptomatique. Il contient 160 mg d'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* (ELSSr).

### Permixon<sup>®</sup> contre placebo :

Une étude en double aveugle contre placebo a été effectuée chez des patients atteints de SBAU modérés à sévères durant trente jours. Un premier groupe composé de 90 hommes prenait deux fois par jour un comprimé de 160 mg de Permixon<sup>®</sup>, le second groupe composé de 86 hommes recevait le placebo. Au terme des trente jours, les bénéficiaires du Permixon<sup>®</sup> montraient une amélioration de 31,3% de leur dysurie contre 16,1% dans le groupe placebo. La nycturie nocturne avait diminué de 32,5% chez les patients traités par Permixon<sup>®</sup> contre seulement 17,7% chez le groupe placebo. Le Permixon<sup>®</sup> a aussi permis d'améliorer le débit de pointe urinaire de 28,9% contre 8,5% pour le placebo. (99)

Cette étude nous prouve que le Permixon<sup>®</sup> est efficace dans le traitement des symptômes urinaires secondaires à une HBP.



### Permixon® contre Tamsulosine :

Une étude internationale randomisée en double aveugle a été réalisée dans 98 centres européens chez des patients âgés de 50 à 85 ans, présentant une HBP symptomatique, dans le but de comparer l'efficacité du Permixon® à celle de la Tamsulosine durant un an. Un premier groupe constitué de 350 hommes a reçu 320mg par jour de Permixon®, le second groupe composé de 354 hommes était traité par Tamsulosine à raison de 0,4mg par jour. L'I-PSS, le débit urinaire maximal (Qmax), le volume prostatique et le taux de PSA ont été évalués au départ puis à la fin de l'étude.

Après douze mois de traitement, les symptômes urinaires s'étaient améliorés dans les deux groupes avec une diminution moyenne du score I-PSS de 4,4 points, similaire dans les deux groupes. La diminution du score était rapide et des améliorations continues tout au long de l'étude furent remarquées pour le Permixon®. Le débit urinaire maximal a augmenté en moyenne de 1,89 mL/s et 1,79 mL/s chez les patients traités respectivement par Tamsulosine et Permixon®. Pour ces deux traitements, le Qmax s'est amélioré au fur et à mesure de l'étude. Le volume prostatique a faiblement augmenté (0,22mL) chez les patients traités par Tamsulosine et faiblement diminué (0,99mL) pour les patients traités par Permixon®. Le taux de PSA n'a pas été modifié durant cette étude.(100)

On peut donc conclure que le Permixon® et la Tamsulosine ont une efficacité comparable dans le traitement des SBAU modérés à sévères liés à une HBP. Le Permixon® a été dans l'ensemble bien toléré par les patients.

Actuellement, le Permixon 160 mg® et le Prodinan 160 mg® disposent tous les deux d'une AMM dans le traitement des troubles urinaires liés à une HBP. Ces deux médicaments sont remboursés à hauteur de 30% par l'assurance maladie car ils bénéficient d'un service médical rendu. Ils peuvent être conseillés et délivrés sans prescription.

#### **d. Conseils d'utilisation et effets-indésirables**

La posologie recommandée est la prise de 160mg d'extrait lipido-stérolique de *Serenoa repens* deux fois par jour, répartie en une ou deux prises, au cours d'un repas.

Les effets indésirables sont de rares troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales), de rares éruptions cutanées et une gynécomastie réversible à l'arrêt du traitement.

Aucunes interactions médicamenteuses et contre-indications sont renseignées. (101)

### **3.2.2 Prunier d'Afrique**

#### **a. Description**

Le Prunier d'Afrique dont le nom latin est *Pygeum africanum* ou *Prunus africanus*, est un arbre qui pousse entre 1000 et 2500 mètres d'altitude dans les montagnes d'Afrique centrale, orientale et sur l'île de Madagascar. Son écorce renferme les principes actifs suivants : (98)

- Des phytostérols ( $\beta$ -sitostérols et campestérols)
- Des triterpènes pentacycliques (acide ursolique et oléanolique)
- Des alcools linéaires (docosanol et tétracosanol)
- Le N-N-butylbenzenesulfonamide
- L'acide atrarique

#### **b. Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de l'extrait d'écorce de *Pygeum africanum* (PA) n'est pas clairement élucidé. Il semble posséder des actions anti-proliférative, anti-inflammatoire et de réduction contractile de la vessie.

Une étude a comparé la prolifération cellulaire de tissus d'adénomes prostatiques par rapport à celle de tissus sains après leur avoir administrés un extrait de prunier d'Afrique. La prolifération cellulaire s'est avérée plus faible dans les tissus d'adénomes prostatiques que dans les tissus sains. L'extrait semble bloquer l'action des facteurs de croissance EGF et b-FGF (basic fibroblast growth factor) qui participent à la croissance des fibroblastes et myofibroblastes présents dans les adénomes prostatiques. (102)

Chez des modèles animaux, il a démontré que l'extrait de prunier d'Afrique inhibe la 5-lipoxygénase entraînant une diminution de la production de leucotriènes pro-inflammatoires. Il a aussi été établi que cet extrait modulé la contraction de la vessie. (103)

### **c. Efficacité clinique**

Une étude a été menée en double aveugle contre placebo chez 263 patients pendant 60 jours afin de juger l'efficacité de l'extrait de prunier d'Afrique sur les troubles urinaires liés à une HBP. Les patients ont été divisés en deux groupes équitables. Le premier groupe ingérait matin et soir une gélule contenant 50 mg de cet extrait alors que le second ingérait le placebo. Par rapport au groupe placebo, le groupe ingérant l'extrait de prunier d'Afrique a vu son débit urinaire maximal s'améliorer de 17,2%. De plus, la nycturie nocturne et diurne ont réduit respectivement de 31% et 19,4%.

Les patients ont signalé une amélioration de leurs symptômes dans 65% contre 31% dans le groupe placebo. (104)

Une autre étude a été réalisée en double aveugle avec des hommes âgés de 50 ans ou plus ayant une HBP modérée ou sévère. Un premier groupe de 101 hommes recevait matin et soir une gélule de 50 mg d'extrait de prunier d'Afrique tandis que le deuxième groupe recevait une gélule par jour de 100 mg du même extrait. La phase comparative en double aveugle a duré deux mois puis les patients ont été suivis durant les dix mois suivants lors d'une phase ouverte. Lors des deux premiers mois, les deux groupes ont eu des résultats similaires. L'IPSS s'est amélioré de 38% (passant de 17,2 à 10,7) dans le groupe A et de 35% (passant de 16,7 à 10,9) dans le groupe B. La qualité de vie s'est améliorée de 28% dans les deux groupes. Le Qmax a augmenté de 1,63 mL/s (16%) et de 2,02 mL/s (19%) respectivement dans le groupe A et B. Étant donné l'équivalence de l'efficacité des deux traitements lors de la phase comparative, les patients ont été regroupés lors des dix mois suivants. Au terme des douze mois, l'IPSS moyen a significativement diminué de 46,3% pour atteindre le score de 8,7. Les patients ont signifié en moyenne une amélioration de leur qualité de vie de 41,5%. Le Qmax s'est maintenu et le volume prostatique a légèrement réduit de 2,1 mL. (105)

D'après ces deux études, l'extrait de prunier d'Afrique est efficace à court et long terme dans le traitement de l'HBP modérée à sévère. En France, le Tadenan 50mg<sup>®</sup> (extrait de PA) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché et d'un service médical rendu pour le traitement des manifestations symptomatiques liées à l'HBP. Ce médicament est pris en charge à 30% par l'assurance maladie mais peut aussi être délivré sans ordonnance par le pharmacien.

#### **d. Conseils d'utilisation et effets-indésirables**

La posologie recommandée est une capsule de 50 mg matin et soir avant les repas (toutefois il est possible de prendre les deux capsules en une seule prise). La durée de traitement préconisée est de six semaines minimum.

Les rares effets indésirables qui peuvent se manifester sont des troubles digestifs telles que des nausées, constipation ou diarrhée.

Il n'existe pas de contre-indications et d'interactions médicamenteuses mais le Tadenan<sup>®</sup> est déconseillé pour les personnes allergiques à l'arachide ou au soja. (106)

### **3.2.3 La Courge**

#### **a. Description**

La courge dont le nom est latin est Cucurbita pepo est une plante herbacée appartenant à la famille des Cucurbitacées. La courge est originaire d'Amérique mais elle actuellement cultivée dans le monde entier. Elle est constituée de très grandes tiges rampantes, de grandes feuilles jaune vif et de grandes feuilles lobées, velues et piquantes. Ses fruits sont de grosses baies globuleuses renfermant de nombreuses graines aplaties (parfois appelées pépins) qui sont utilisées dans le traitement de l'HBP. Ses graines sont composées de : (107)

- Huiles grasses (30 à 50%) : acide linoléique, oléique, palmitique, linoléique ...
- De protéines (25 à 55%)
- D'acides carboniques (6 à 10%) : acide oxycérotinique, abscinique ...
- De Phytostérols (environ 1%) : delta5, delta7 et delta8-stérol, bêta-sitostérol
- De glucides, tocophénols, minéraux (sélénium, manganèse, zinc et cuivre).

## **b. Mécanismes d'action**

Le mécanisme d'action concret des graines de courge n'est toujours pas clairement défini. Une méta-analyse, réalisée en 2016, d'études et articles scientifiques portant sur l'utilisation de la graine de courge dans le traitement de l'HBP symptomatique a remarqué les différents mécanismes d'actions possibles de celle-ci.

### Une activité anti-androgène :

Lors de cultures cellulaires, in vitro, d'adénomes prostatiques humains traitées par des delta7-stéroïls isolés, il a été observé que ces phytostéroïls bloquaient la liaison de la dihydrotestostérone (DHT) à son récepteur de manière dose dépendante. Ce mécanisme serait dû à la similarité structurale du delta7-stérol avec la DHT lui permettant de se fixer au récepteur androgène.

Des études expérimentales in vivo effectuées sur des cellules humaines et de rat ont démontré qu'un extrait de graine de courge d'une concentration de 10mg/mL inhibait à 90 % l'activité de 5- $\alpha$ -réductase de type 2. De plus, avec ce même extrait dosé à 100 mg/kg le poids de la prostate avait réduit de 31%. (108)

### Activité anti-inflammatoire :

Lors d'une inflammation, la concentration de néoptérine fabriquée par les macrophages augmente alors que celle du tryptophane, dégradée par l'indoleamine 2,3 dioxygénase, diminue.

Au cours d'une exploration in vitro, la modulation de l'inflammation par des extrait de graines de courges a été évaluée dans des échantillons sanguins humains où une inflammation a été simulée. Il s'est révélé que la concentration de néoptérine a diminué tandis que celle du tryptophane a augmenté. Dès lors, ce constat a permis de prouver que l'extrait de graine de courge possède une action anti inflammatoire. (109)

### Action urinaire

L'action de l'extrait de graine de courge par rapport à celle d'un solvant témoin sur les voies urinaires de rats males a été évaluée lors d'une expérimentation in vitro. Il en résulte une augmentation du volume vésical et une diminution de la fréquence des mictions par une relaxation vésicale et une réduction de la pression intra-vésicale. La graine de courge contient de l'arginine qui pourrait induire la production de monoxyde d'azote relaxant. (108)

### **c. Efficacité clinique**

En 2000, une étude multicentrique a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité d'un complément alimentaire à base d'extrait de Cucurbita pepo (ProstaFink Forte® 500mg). Cette étude comptait 2 245 patients déclarant une HBP légère (43%) à modérée (52%).

Les patients recevaient une à deux capsules par jour pendant 12 semaines. Les scores IPSS et IPPSS-Q8 (qualité de vie) ainsi que les fréquences de miction diurnes et nocturnes étaient évaluées au départ et à la fin de l'étude.

En fin de traitement, l'IPSS était passé de 18,6 à 10,9 (soit 41%) et le IPPSS-Q8 de 3,4 à 1,8 (soit 46%). Le nombre de mictions diurnes a diminué de 6,8 à 5 (réduction de 25%) et de 2,3 à 0,9 pour les mictions nocturnes. La dysurie s'est améliorée pour plus de la moitié des patients.

Des désordres intestinaux, des nausées, des brûlures d'estomac et des réactions allergiques ont été rapportés par seulement 1% des patients et 47 patients ont quitté l'étude du fait d'une efficacité insuffisante. (110)

L'étude GRANU (The German Research Activities on Natural Urologicals) menée en 2015, est une étude randomisée en double aveugle, incluant 1431 hommes âgés de 50 à 80 ans présentant une HBP légère à modérée. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des graines de courges chez ces hommes touchés par des symptômes urinaires liés à une HBP depuis 6 mois et ne suivant aucun traitement.

Ces hommes ont été répartis en trois groupes : un groupe placebo qui le prenait deux fois par jour, un second groupe recevant cinq grammes de graines de courge purifiées matin et soir et un troisième groupe recevant une capsule de GRANU FINK® forte 500 mg (complément alimentaire contenant 500 mg d'un extrait alcoolique de pépins de courge dans chaque capsule) matin et soir. Des contrôles réguliers ont eu lieu au 3eme, 6eme, 9eme et 12eme mois.

Au terme des douze mois, l'IPSS a traduit une amélioration des symptômes urinaires avec une diminution moyenne de 5,4 points (15,9 vs 11,4), de 4,2 points (15,8 vs 11,4) et de 4 points (16,1 vs 11,7) pour les groupes traités respectivement par les graines de courge, par l'extrait de graines de courge et par le placebo.

Le débit urinaire maximal (Qmax) a augmenté, dans le groupe traité par graines, de 4,3 mL/s représentant une amélioration moyenne de 49,1%. Pour les groupes traités par l'extrait de graines et le groupe placebo, le Qmax a augmenté similairement de 3,6 mL/s représentant respectivement une amélioration moyenne de 45,1% et 41,7%.

Dans l'ensemble des groupes, la qualité de vie s'est améliorée. Le score IPSS-Q8 s'est amélioré de 36 % (+ 1,3 point) dans le groupe graines, de 33,4% (+ 1,2 point) dans le groupe extrait de graines de courge et de 19,7% (+1 pt) dans le groupe placebo. Dans un même temps, 10% des patients traités par les graines ont rapporté une détérioration de leurs symptômes contre 15,3 et 19,7 chez les patients traités par l'extrait de graines de courge.

Que ce soit pour les graines ou l'extrait de graines de courge, le traitement a bien été toléré par les patients. Seulement de rares effets-indésirables de type gastro-intestinaux ont été mentionnés. (111)

D'après ces deux études, il est possible de conclure que les graines de courge (sous sa forme naturelle ou sous forme d'extrait) représentent une alternative dans le traitement de l'HBP légère à modérée.

#### **d. Conseils d'utilisation et effets-indésirables**

Selon agence européenne des médicaments (EMA) et le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), la courge peut être utilisée pour le traitement des symptômes du bas de l'appareil urinaire liés à une HBP. Elle peut être prise sous diverses formes par voie orale. Les graines entières, mûres et séchées de courge peuvent être directement mâchées. Des formes solides (capsule, gélule) d'extrait sec, d'extrait mou, de poudre de plante (graines broyées) et d'huile de graines de courge pour l'usage orale peuvent être utilisées.

La posologie et le dosage varient en fonction des préparations :

Pour les graines entières, il est recommandé d'en consommer 2,5 à 7,5 grammes par prise deux fois par jour. Il en est de même **pour la poudre de plante** contenue sous forme solide.

Pour l'extrait mou, la posologie est de 500 mg deux fois par jour.

Concernant l'extrait sec, la posologie est de 105mg trois fois par jour ou bien 152 mg deux fois par jour.

L'Huile de graine de courge doit être administrée trois fois par jour en respectant 1,0 à 1,2 grammes par prise.

Les effets indésirables sont rares, il s'agit de légers troubles gastro-intestinaux avec une fréquence estimée à 4%. L'utilisation des graines de courge est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Aucunes interactions médicamenteuses et contre-indications, mise à part l'hypersensibilité à l'une des substances actives, ne sont mentionnées concernant la graine de courge. (112)

### **3.2.4 L'Ortie dioïque**

#### **a. Description**

L'ortie dioïque, dont le nom latin est *Urtica dioica* L, appartient à la famille des Urticaceae. Elle est aussi surnommée la grande ortie, ortie vivace ou ortie commune. C'est une plante dioïque car les fleurs femelles et mâles sont portées par des pieds différents. Cette herbacée pousse préférentiellement sur des sols humides et riches auxquels elle est solidement ancrée par ses rhizomes cylindriques et ses longues racines. Les racines sont les parties exploitées pour le traitement des symptômes urinaires de l'HBP. Celles-ci contiennent : (107)

- D'une lectine : l'UDA (*urtica dioica* agglutinine) constituée de six isolectines
- Des polysaccharides : deux glycanes, deux glucogalacturonanes, un acide arabinogalactane
- Des stérols : bêta-sitostérol, stigmastérol et campesterol
- Des lignanes : secoisolariciresinol-9-O-glucoside, 3,4-divanililtétrahydrofurane, néo-olivile
- Des céramides : amides d'acides gras avec des polyhydroxyalkylamines

#### **b. Actions pharmacologiques**

Le mécanisme d'action de l'ortie dioïque n'a pas été clairement établi mais plusieurs actions pharmacologiques ont été observées :



### Action sur la sex hormone-binding globuline (SHBG) :

La sex hormone-binding globuline (SHBG) est une glycoprotéine produite par le foie qui assure le transport et le stockage de la testostérone, de la DHT et plus partiellement celui de l'œstradiol en se fixant de manière réversible à ces hormones stéroïdiennes. Elle possède aussi un deuxième site de liaison pour se lier à son récepteur spécifique dans la prostate, lui permettant d'augmenter la concentration prostatique d'androgènes. De plus, lorsque la SHBG est liée à un stéroïde et qu'elle se fixe à son récepteur, il s'en suit une libération massive d'AMPC. Cette dernière stimule la synthèse de facteurs de croissance qui entraînent alors une prolifération cellulaire prostatique pouvant causer l'apparition ou le développement d'une HBP. (30,113)

Une étude, réalisée à partir d'extraits solubles de membranes cellulaires prostatiques prélevés chez des hommes atteints d'HBP, a démontré qu'un extrait aqueux de racine d'ortie concentré à 10mg/mL inhibait la liaison entre la SHBG et son récepteur prostatique. Ce sont les lignanes qui sembleraient affecter l'interaction de la SHBG avec son récepteur. La racine d'ortie pourrait donc participer au blocage de la prolifération cellulaire. (113)

### Action sur la 5- $\alpha$ réductase :

Une étude a examiné les effets de l'ortie dioïque sur l'HBP induite par des injections sous-cutanées de testostérone chez différents groupes de rats, durant vingt-huit jours. Un extrait pétrolique (UDP) et un extrait éthanolique (UDE) d'*Urtica dioica* ont été utilisés lors d'essais in vitro afin d'évaluer leur capacité à inhiber l'activité de la 5- $\alpha$  réductase.

Plusieurs groupes de rats ont été constitués lors de cette étude et recevaient différents traitements. Le ratio: poids de la prostate (PP) sur poids corporel (PC) et la différence, exprimée en pourcentage, de la croissance prostatique (chez des différents groupes) par rapport à celle du groupe témoin ont été évalués. Les taux de testostérone et de PSA (antigène spécifique de la prostate) ont aussi été mesurés.

Chez le groupe HBP témoin, le ratio PP/PC était de 7,27, la croissance de la prostate a été déduite comme maximale (100%). L'obstruction urinaire a été estimée à 77%. Le taux de testostérone a réduit progressivement traduisant l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase et le taux de PSA était élevé.

Dans le groupe traité par l'UDP (à des concentrations de 10,20,50 mg/Kg), les ratios PP/PC diminuaient respectivement de 5,55, 5.33 et 3.03 et la croissance prostatique était de 70.4,

66,6 et 27%. Une légère obstruction urinaire était évaluée en 6 et 8%. Le taux de PSA s'est abaissé à l'inverse du taux de testostérone qui lui, a augmenté. D'après ces résultats l'UDP semble inhiber l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase.

Chez le groupe traité par UDE (à des concentrations de 10, 20, 50 mg/kg), les ratios PP/PC étaient respectivement de 5.44, 4.36 et 3.19 et la croissance prostatique de 68.5, 49.9 et 29.8%. L'obstruction urinaire variait aussi de 6 à 8% selon les concentrations. La diminution du taux de PSA et l'augmentation du taux de testostérone témoignent de l'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase.

Le groupe traité uniquement par des  $\beta$ -sitosterols isolés (à des concentrations de 10 et 20 mg/kg) présentait des ratios PP/PC de 4.36 et 3.19 respectivement et la croissance prostatique fut de 49 et 46.7%. L'obstruction urinaire a été estimée au maximum à 11.5%. L'abaissement du taux de PSA et l'élévation du taux de testostérone attestent de l'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase.

Les deux extraits d'ortie (UDE et UDP) comprenaient plusieurs principes actifs, dont le  $\beta$ -sitostérol et la scopolétine (plus concentrée dans l'UDE). Au vu des résultats plus modestes dans le groupe  $\beta$ -sitosterol par rapport à ceux des deux extraits, il est suggéré que d'autres composés sont actifs dans les extraits d'orties. (114)

#### Action anti-inflammatoire :

Les acides malique et caféique contenus dans les racines d'orties dioïques présentent tous les deux une activité anti-inflammatoire, in vitro et in vivo, par l'inhibition de la cyclo-oxygénase et de la 5-lipoxygénase. (98)

#### Action sur les facteurs de croissance :

Une étude réalisée, in vitro, sur des cultures de cellules tumorales prostatiques a démontré que la lectine UDA (urtica dioica aglutinine) bloquait la fixation du facteur de croissance EGF (epidermal grow factor) à son récepteur. Par ce mécanisme, l'UDA inhibe la prolifération cellulaire. (115)

### **c. Efficacité clinique**

Une étude randomisée, en double aveugle, a été menée en 2005 afin d'estimer l'efficacité de l'ortie dioïque contre les symptômes du bas de l'appareil urinaire (SBAU) liés à une HBP. Durant six mois, 620 patients âgés de 55 à 72 ans présentant une HBP symptomatique et ne suivant pas de traitement ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe constitué de 305 patients prenait une capsule, contenant un extrait fluide d'urtica dioica dosé à 125 mg, trois fois par jour durant les repas. Dans le même temps, un deuxième groupe constitué de 315 patients recevait le placebo.

Lors de leur entrée dans l'étude, les patients ont effectué plusieurs examens pour évaluer le volume prostatique, le volume post-résiduel (PVR), le débit urinaire maximal (Qmax) et le taux de PSA. Le questionnaire I-PSS à de même était rempli par l'ensemble des participants.

Chez les patients traités par l'ortie dioïque, les SBAU se sont nettement améliorés par rapport à ceux des patients recevant le placebo. Effectivement, le score I-PSS a diminué de 40% (passant de 19,8 à 11,8) dans le premier groupe contre 9% dans le groupe placebo.

Le débit urinaire de pointe a cru de 8,2 mL/s, représentant une amélioration de 77%, chez les patients traités par l'ortie contre seulement 3,4 mL/s dans le groupe placebo (représentant une amélioration de 31%).

Le volume résiduel est passé de 73 mL à 36 mL et le volume prostatique a légèrement diminué de 40,1 mL à 36,3 mL dans le groupe traité par l'extrait d'ortie. Aucune modification n'a été constaté dans le groupe placebo pour ces deux valeurs.

Le taux de PSA n'a pas varié dans les deux groupes.

A l'issus des six mois, les patients qui le souhaitaient ont pu poursuivre le traitement d'ortie dioïque durant une année supplémentaire. Le contrôle en double aveugle fut levé et les patients appartenant au groupe placebo ont pu commencer à être traité. Seuls les patients ayant prolongé le traitement ont perçu une stabilité des bénéfices jusqu'au 18eme mois. Il est à noter que les patients recevant initialement le placebo, ont vu leurs symptômes s'améliorer et sont parvenus à des résultats similaires aux autres patients. (116)

#### **d. Conseils d'utilisation et effet-indésirables :**

La racine d'ortie dioïque est recommandée dans le traitement des symptômes du bas de l'appareil urinaire liés à une HBP, après l'exclusion d'affections graves par un médecin, par l'agence européenne du médicament (EMA) et le comité des médicaments à base de plantes (HMPC).

La racine d'ortie peut être utilisée sous différentes formes et la posologie varie en fonction des préparations :

Sous forme de tisane : Elle doit être réalisée par décoction, pour cela il faut mettre 1,5 gramme de racine d'ortie préalablement broyée (poudre) dans de l'eau froide puis porter le mélange à ébullition. Il faut laisser infuser durant une dizaine de minutes et filtrer le mélange. Il est conseillé de préparer trois à quatre tisanes par jour.

Sous forme solide (gélule, capsule) contenant un extrait sec d'ortie dioïque. La posologie varie en fonction du solvant utilisé et de sa concentration pour l'extraction :

- Extrait sec méthanolique (à 20% v/v) : La posologie est de 160 mg trois fois par jour ou 460 mg une fois par jour
- Extrait sec éthanolique (à 20% v/v) : La posologie est de 240 mg trois fois par jour.
- Extrait sec éthanolique (à 70% v/v) : La posologie est 150 à 190 mg deux fois par jour.

Sous forme d'extrait liquide : Il est recommandé de consommer cinq millilitres par jour répartis en trois ou quatre prises.

Les effets-indésirables indiqués par l'HMPC sont des troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, les brûlures d'estomac, des flatulences et diarrhées ainsi que des réactions allergiques comme le prurit, les éruptions cutanées et l'urticaire. La fréquence de ces effets-indésirables n'est pas connue.

Aucune interaction médicamenteuse et contre-indication, mise à part l'hypersensibilité à l'une des substances actives, n'ont été rapportées concernant la racine d'ortie dioïque. Toutefois, son utilisation est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

(117)

### 3.2.5 Les épilobes

#### a. Description

Les épilobes sont de petites fleurs herbacées appartenant à la famille des Onagracées qui contiennent plus de deux cents espèces. Elles sont originaires d'Asie et d'Europe et poussent en climat tempéré. Ces plantes mesurent entre 30 à 70 centimètres, disposent de feuilles opposées lancéolées et ses fleurs pourpres (rouge violacées) sont rassemblées en longs épis terminaux.

Deux espèces à savoir l'Epilobium parviflorum, communément appelée l'épilobe à petites fleurs ou épilobe-mollet, et l'Epilobium angustifolium, surnommée l'épilobe en épi ou Laurier de Saint-Antoine, sont reconnues par l'EMA dans le traitement des symptômes urinaires liées à l'HBP.

La partie utilisée pour ces deux plantes est « nommée herbe de saule » qui correspond aux parties aériennes de l'Epilobium parviflorum et de l'Epilobium angustifolium. Elle comprend : (107)

- Des Ellagitanins : Oenotheine A et B
- Des Flavonoides : Myricétine, isomyricétine, quercétine
- Des beta-sitostérols

#### b. Actions pharmacologiques

Le mécanisme d'action exact de ces épilobes n'est pas clairement élucidé, les activités pharmacologiques observées sont les suivantes.

##### Action anti-proliférative :

Des extraits d'Epilobium angustifolium ont été évalués sur leur capacité à inhiber la prolifération de quatre lignées cellulaires humaines. Il s'agissait de cellules prostatiques normales, de cellules prostatiques cancéreuses, de cellules mammaires et de cellules d'astrocytome. L'Epilobium angustifolium contient une quantité élevée d'oenotheine B qui a inhibé la synthèse d'ADN dans les différentes lignées cellulaires. Les extraits d'Epilobium angustifolium ont bloqué la prolifération cellulaire de ces quatre lignées. Ces résultats

indiquent que l'*Epilobium angustifolium* pourrait jouer un rôle sur la prolifération cellulaire prostatique mais de manière non spécifique. (118)

Lors d'une étude, l'effet *in vitro* d'un extrait éthanolique d'*Epilobium angustifolium* sur l'activité proliférative de cellules épithéliales prostatiques humaines (PZ-HPV-7) a été examiné. Ces cellules ont été cultivées pendant quarante-huit heures dans des milieux contenant des extraits d'*E. angustifolium* concentrés à 19 µg/ml, 190 µg/ml, 1900 µg/ml de milieu et un milieu témoin contenant que de l'éthanol à 0,65%.

Dans le milieu traité par l'*E. angustifolium* à la concentration de 1900 µg/ml, l'inhibition de la croissance cellulaire était de 68% et 67% par rapport au milieu témoin après respectivement 24H et 48H d'exposition. Aucun effet cytotoxique n'a été enregistré.

Les composés actifs de l'extrait d'*E. angustifolium* n'ont pas été précisés. (119)

#### Inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase :

Il a été démontré qu'un extrait d'*Epilobium parviflorum* possédait un effet *in vitro* sur la 5 $\alpha$ -réductase. En effet l'extrait a inhibé à 56% l'activité de cette enzyme et cette inhibition serait due à l'oenothéine B. (120)

#### Action anti-inflammatoire :

Des extraits aqueux d'*Epilobium angustifolium* et d'*Epilobium parviflorum* ont été placés dans des milieux de cultures de fibroblastes issus de peau humaine afin d'évaluer leur activité anti-inflammatoire. D'après l'analyse phytochimique, ces extraits contenaient respectivement 32,6% et 22,5 % d'oenothéine B pour *E. parviflorum* et *E. angustifolium*. La quantité de flavonoïdes représentaient moins de 2% chez les deux espèces, l'*E. angustifolium* possède principalement des quercétines-3-O-glucuronide et *E. parviflorum* contient principalement des myricétines-3-O-rahmnoside.

Après une incubation de vingt-quatre heures, les résultats témoignent que ces deux extraits inhibent significativement l'activité de la hyaluronidase, de la lipoxigénase et de la cyclooxygénase 1 qui participent aux processus pro-inflammatoires. L'oenothéine B est apparu comme le composé actif responsable de ces inhibitions. Les extraits n'ont causé aucun effet cytotoxique sur les fibroblastes. (121)

Au cours de l'HBP, un processus inflammatoire chronique se met en place avec une infiltration tissulaire de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Ces deux espèces semblent pouvoir participer à la réduction de l'inflammation chronique prostatique de manière non spécifique.

### **c. Etude clinique**

Aucune étude clinique chez l'homme n'a été réalisée concernant l'utilisation seule d'*Epilobium angustifolium* ou d'*Epilobium parviflorum* pour le traitement des symptômes urinaires liés à une HBP.

Seule une étude d'une formulation à base de plante contenue dans une capsule (Prostate Eze Max<sup>®</sup>), présentant un mélange de *Cucurbita pepo*, *Pygeum africanum*, *Serenoa repens*, de lycopène et d'un extrait d'*E. parviflorum* (équivalent à 500 mg d'herbe sèche), a été effectuée. Cette étude s'est déroulée durant trois mois avec des hommes âgés de 40 à 80 ans présentant des troubles urinaires liés à une HBP. Cinquante-sept hommes ont été répartis en deux groupes : un groupe constitué de 32 hommes traités par Prostate Eze Max<sup>®</sup> et un deuxième constitué de 25 hommes recevant le placebo.

Les symptômes urinaires ont diminué de 36% chez les hommes traités contre 8% dans le groupe placebo. Les fréquences urinaires diurnes et nocturnes ont été réduites respectivement de 15,6% et 39,3% chez les hommes prenant Prostate Eze Max<sup>®</sup> contrairement au groupe placebo chez qui aucune modification n'a été observée.

Le traitement a été bien toléré par l'ensemble des patients. (122)

Des études supplémentaires doivent être menées afin d'établir le mécanisme d'action précis de ces deux espèces, ainsi que leur efficacité et sécurité clinique chez l'homme.

### **d. Conseils d'utilisation et effets-indésirables**

L'agence européenne du médicament et le comité des médicaments à base de plantes ont conclu que, sur la base de son utilisation de longue date, l'herbe de saule peut être utilisée par les patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) pour le soulagement des symptômes des voies urinaires inférieures tels que la difficulté à commencer à uriner ou un

besoin fréquent d'uriner. L'herbe de saule ne doit être utilisée qu'après exclusion des affections graves par un médecin.

L'*Epilobium angustifolium* et l'*Epilobium parviflorum* doivent être utilisées sous forme d'infusion.

Il faut placer 1,5 à 2 grammes d'herbe de saule préalablement broyée dans 250 millilitres d'eau bouillante et laisser infuser. Il est recommandé de préparer deux infusions par jour.

En se basant sur l'utilisation traditionnelle de ces deux espèces depuis trente ans, elles peuvent être consommées au long terme en toute sécurité. Aucune interaction-médicamenteuse et contre-indication n'est mentionnée. Il en est de même pour les effets-indésirables.

Toutefois, leurs utilisations sont déconseillées chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. (123)

### **3.2.6 Conclusion**

D'après les analyses de ces cinq plantes thérapeutiques, chacune d'elles semble pouvoir apporter un intérêt thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les extraits de *Serenoa repens* (Permixon® et Prodinan®) et de prunier d'Afrique (Tadenan®) disposent tous les deux d'une autorisation mise sur le marché. Ces phytomédicaments, comme énoncé précédemment, représentaient 27,4% des monothérapies et 50% des bithérapies (phytomédicaments +  $\alpha$ 1-bloquants et phytomédicaments + inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase) des prescriptions médicales réalisées sur le territoire français entre 2004 et 2008. Ces médicaments ont pour avantage d'entraîner peu d'effets-indésirables importants contrairement aux médicaments de synthèse cités auparavant. De plus, ils peuvent être associés à d'autres thérapies sans risque d'interaction-médicamenteuse.

L'agence européenne du médicament s'est basée sur l'utilisation traditionnelle de longue date de la graine de courge, de la racine d'ortie dolique et de l'herbe de saule afin d'affirmer leur intérêt thérapeutique dans la prise en charge de l'HBP symptomatique. D'après le comité des médicaments à base de plantes, ces trois plantes sont bien tolérées aux doses recommandées. Leurs effets-indésirables sont mineurs et peu nombreux. Toutefois des études cliniques supplémentaires chez l'homme sont nécessaires car leur nombre est encore faible. La graine



de courge, de la racine d'ortie dolique et de l'herbe de saule représentent des alternatives intéressantes dans la prise en charge des symptômes urinaires légers à modérés liés à une HBP non compliquée.

Voici quelques compléments alimentaires disponibles sur le marché français pour la vente en officine :

- Prostamol<sup>®</sup> : il s'agit d'un complément alimentaire sous forme de capsules contenant chacune 320 mg d'extraits de *Serenoa repens*. La posologie conseillée est une capsule par jour après un repas.
- Arkogélules<sup>®</sup> Huile de pépins de courge : c'est un complément alimentaire sous forme de gélules contenant chacune 500 mg d'huile de pépin de courge. La posologie recommandée est de trois gélules par jour en une seule prise lors d'un repas. La dose conseillée par Arkopharma est supérieure à celle indiquée par le CMTH qui est de 1,0 à 1,2 grammes par prise mais pouvant être renouvelée deux fois dans la journée.
- Phytostandard<sup>®</sup> Ortie racine : est un complément alimentaire sous forme de gélules possédant pour deux gélules 230mg d'extrait de racine d'ortie. La posologie conseillée est d'une à deux gélules par jour.
- ERGYPROSTA<sup>®</sup> : Ce complément alimentaire est composé de plusieurs plantes à savoir des extraits de *Serenoa repens* (palmier nain), d'*Epilobium parviflorum* (épilobe à petites fleurs) et d'*Urtica dioica* (d'ortie dioïque). On trouve également du lycopène qui aide au maintien de la fonction urinaire, du safran qui stimule la libido, des vitamines C et E ainsi que du zinc qui luttent contre le stress oxydatif cellulaire. Il est recommandé de prendre deux à trois gélules par jours en deux prises pendant les repas. Aucune étude n'a démontré que ces plantes avaient une efficacité supérieure lorsqu'elles agissent en synergie.

Les extraits de plantes contenus dans les différents compléments alimentaires ne sont pas standardisés. De ce fait les doses et posologies peuvent varier d'un complément alimentaire à un autre en fonction du procédé d'extraction utilisé.

### **3.3 Auto-médication**

A l'officine, plusieurs spécialités possédant différentes indications thérapeutiques peuvent être délivrées sans ordonnance sur les conseils du pharmacien ou se trouver dans le rayon libre accès de l'officine. Ces spécialités peuvent être contre indiquées lors de certaines pathologies, c'est pourquoi il est important que le pharmacien s'assure que le patient ne présente pas l'une d'elles. Pour cela, le pharmacien questionne le patient sur son état de santé, ses traitements et ses antécédents médicaux. Il peut aussi consulter le dossier pharmaceutique ou le dossier médical partagé (DMP) de celui-ci. Ces dossiers sont accessibles par lecture de la carte vitale, si le patient a préalablement donné son accord pour qu'ils soient ouverts, et permettent d'accéder à l'historique des traitements (voire des pathologies pour le DMP).

Chez les patients qui présentent des symptômes de la phase mictionnelle et post mictionnelle (symptômes de rétention urinaire) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate, certaines spécialités sont contre-indiquées.

#### **3.3.1 Anti-histaminiques de première génération**

Les anti-histaminiques de première génération sont des antagonistes de l'histamine au niveau des récepteurs H1 et H2. Ils possèdent aussi un effet-anticholinergique secondaire qui entraîne l'inhibition de la fixation de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques du détrusor. La contraction du détrusor est alors altérée ce qui entraîne un risque de rétention urinaire car l'urine vésicale n'est plus chassée correctement dans l'urètre. (124)

L'ensemble des spécialités qui contiennent un de ces antihistaminiques sont à proscrire chez les personnes souffrant de rétention urinaire. Ces spécialités, pouvant être délivrées sans prescription sont résumées dans le tableau figurant en annexe 2.

#### **3.3.2 Le vogalène**

Le Vogalène® est un médicament antiémétique dont la substance active est la métopimazine. Cette substance est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (anti-D2) centraux et périphériques. De plus elle possède des propriétés anti-

histaminiques (anti-H1), anti-sérétoniques (anti-5HT2) et anti-cholinergiques. Par le même mécanisme que les anti-histaminiques de première génération, elle peut être responsable de rétention urinaire.

Le vogalène est disponible en médicament conseil sous le nom de « Vogalib® », il s'agit d'un lyophilisat oral pour le traitement des nausées et vomissements. Le Vogalib® (comme le Vogalène®) est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles de rétention urinaire. (125)

### **3.3.3 La pseudoéphédrine**

La pseudoéphédrine est un agent vasoconstricteur nasale mais aussi systémique. Cette molécule possède un effet sympathomimétique direct en activant les récepteurs alpha et bêta adrénergiques et un effet indirect en augmentant la libération de catécholamines et de sérotonine.

La pseudoéphédrine est utilisée comme décongestionnant nasal dans de nombreuses spécialités. Son utilisation nécessite des précautions d'emploi car elle est responsable de nombreux effets-indésirables notamment de dysurie et rétention urinaire. Son usage est donc contre-indiqué chez les patients présentant des symptômes de rétention urinaire. (126)

Les spécialités à base de pseudoéphédrine à proscrire pour ces patients sont :

- Actifed®RHUME (comprimés)
- Actifed® RHUME JOUR&NUIT (comprimés)
- Dolirhume® (comprimés)
- DolirhumePro® (comprimés)
- HUMEX® RHUME (gélules)
- NUROFEN® RHUME (comprimés)
- RhinAdvil® Rhume (comprimés, capsules)
- Rhumagrip® (comprimés)

## **Conclusion**

En raison du vieillissement de la population, le nombre d'hommes porteurs d'une hypertrophie bénigne de la prostate après cinquante ans s'accroît. Du fait des symptômes urinaires, de la gêne que ceux-ci peuvent occasionner et du risque de complications, la mise en place d'un traitement adapté pour ces patients est essentielle. Ainsi, la prise en charge de l'HBP afin que ces hommes préservent au mieux leur qualité de vie représente aujourd'hui un enjeu principal de santé publique.

La décision d'instaurer un traitement médical doit résulter d'un échange constructif entre médecins et patients afin que celui-ci soit compris et convenablement suivi. Le choix de ce traitement revient à l'appréciation du médecin en fonction du profil du patient et de la tolérance de ce dernier.

Le pharmacien d'officine détient une place centrale dans le réseau de soin. Il représente un interlocuteur de choix pour les patients du fait de ses connaissances, de son écoute et de sa proximité.

Nous avons constaté que les hommes touchés par l'HBP n'étaient que peu informés du mécanisme, des signes cliniques et des traitements de celle-ci. Il appartient au pharmacien de pleinement jouer son rôle en aidant les patients dans la compréhension de leur maladie et de leurs traitements. Ainsi il est tenu de rappeler l'importance des précautions et conduites à tenir au quotidien, de s'assurer de la bonne observance des traitements tout en mettant en garde les patients vis-à-vis des effets indésirables et interactions médicamenteuses qu'ils comportent.

Chez les hommes atteints de symptômes légers à modérés dus à une HBP, un simple rappel des règles hygiéno-diététiques permet de réduire leurs symptômes et d'améliorer leur qualité de vie. Pour ces patients, l'abstention thérapeutique peut être préconisée par les médecins. Toutefois le pharmacien peut, au-delà de ces règles, leur conseiller différents compléments alimentaires à base de plantes disponibles en officine dont l'intérêt est d'aider à la restauration de la fonction urinaire. En effet, la phytothérapie représente une alternative thérapeutique intéressante et bien tolérée par les patients. Des études complémentaires restent néanmoins encore nécessaires pour attester de leur efficacité sur le long terme. Le

pharmacien doit également garder un œil avisé sur l'automédication des patients car certaines spécialités présentent en officine sont contre-indiquées avec cette affection.

Au cours des quinze dernières années, les innovations interventionnelles dans la prise en charge de l'HBP ont considérablement évolué. Lorsque que le traitement médical n'est plus suffisant ou que le patient présente des complications, la chirurgie constitue la seule alternative curative. Néanmoins, les trois chirurgies référentielles, à savoir la résection transurétrale, l'incision cervico-prostatique et l'adénectomie par voie haute de la prostate, peuvent causer des complications péri-opératoires, urinaires ainsi que des éjaculations rétrogrades. Dans le but de réduire ces complications et que les patients conservent leur qualité de vie urinaire et sexuelle, de nouvelles techniques opératoires sont aujourd'hui pratiquées en France. La résection bipolaire ainsi que la vaporisation et l'énucléation par laser permettent de réduire la morbidité périopératoire et la durée d'hospitalisation. Cependant, des altérations urinaires et sexuelles post-opératoires persistent et poussent les urologues à s'orienter vers de nouvelles méthodes micro-invasives, en cours d'évaluation. Les implants intra-prostatiques, la thermothérapie (par injection de vapeur d'eau), l'aquablation (par instillation d'un jet de sérum physiologique à haute pression) et l'embolisation des artères prostatiques ont prouvé une réduction des complications, notamment sexuelles, ainsi qu'une atténuation des troubles urinaires. Cependant, d'après les évaluations à court et moyen terme, cette atténuation reste notamment inférieure à celle obtenue par la résection transurétrale de la prostate. (89)

Du fait de l'évolution des nouvelles approches opératoires dans la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate, les patients atteints pourront-ils bénéficier, dans le futur, d'une nouvelle approche innovante aux bénéfices équivalents à ceux de la résection transurétrale et ne causant aucune incidence sur leur qualité de vie ?

**Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT**

**Le Président du jury,  
Brigitte VENNAT**

## **Références bibliographiques**

1. Seisen T, Drouin SJ, Rouprêt M. Hypertrophie bénigne de la prostate. AKOS Traité Médecine. 27 oct 2016;12(1):1-10.
2. de La Taille A, Descazeaud A, Robert G. Hypertrophie bénigne de la prostate : vers un traitement personnalisé [Internet]. Caducee.net. 2018. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14134/hypertrophie-benigne-de-la-prostate-vers-un-traitement-personnalise.html>
3. Lacoïn F, Fourcade R-O, Rouprêt M, Slama A, Le Fur C, Michel E, et al. Perceptions de l'hypertrophie bénigne de la prostate par le patient et le médecin généraliste – étude Trophée. Prog En Urol. 1 janv 2013;23(1):50-7.
4. Kamina P. L'essentiel en ANATOMIE. MALOINE. Paris; 2013.
5. L'anatomie et physiologie de la prostate [Internet]. Centre-Europeen-Prostate-Paris. Disponible sur: <http://www.centre-europeen-prostate-paris.com/anatomie-physiologie-prostate.html>
6. Beal L, Ficheux G. ANATOMIE. 2017.
7. Fourcade R-O, Tahan H. Hypertrophie bénigne de la prostate. Urologie. 2000;1-13.
8. LAÏL O. Mise au point et nouveauté dans les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate. 2015.
9. Kamina P. Précis d'anatomie clinique. Maloine. Vol. Tome IV. Paris; 2005.
10. La-loge-prostatique.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/La-loge-prostatique.pdf>
11. Mcneal JE. The Prostate and Prostatic Urethra: A Morphologic Synthesis. J Urol. 107(6):1008-16.
12. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49.
13. Fourcade R-O. La prostate. John Libbey Eurotext. Paris; 1997.
14. Sibony M. La prostate. Sauramps Medical. 2018. (pratique en anatomopathologie).
15. Clegg EJ. The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles. J Anat. 89(Pt 2):209-216.2.
16. Delmas V, Durand X, Boccon-Gibod L. Bases anatomiques du curage lymphonodal dans le cancer de la prostate. Prog En Urol. 2004;14:252-4.

17. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland. *Organogenesis*. 1 juill 2013;9(3):206-15.
18. Chapple CR, Aubry ML, James S, Greengrass PM, Burnstock G, Turner-Warwick RT, et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisation. *Br J Urol*. mai 1989;63(5):487-96.
19. Ventura S, Pennefather J, Mitchelson F. Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther*. mai 2002;94(1-2):93-112.
20. Gleave M, Santo N, Rennie PS, Goldenberg SL, Bruchovsky N, Sullivan LD. [Hormone release and intermittent hormonal therapy in the LN CaP model of human prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. juin 1996;6(3):375-85.
21. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. nov 1985;76(5):1899-903.
22. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Prog En Urol*. 1 nov 2011;21(11):798-800.
23. Human prostatic acid phosphatase: Selected properties and practical applications. *Clin Chim Acta*. 1 mai 1994;226(2):121-9.
24. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: Biomolecular and physiologic characteristics. *Urology*. 1 août 1991;38(2):95-102.
25. Dalifard I, Chautard D. Phosphatase acide prostatique. EMC- Biol Médicale [Internet]. 2003; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/61123/resultatrecherche/2>
26. Anklesaria JH, Jagtap DD, Pathak BR, Kadam KM, Joseph S, Mahale SD. Prostate Secretory Protein of 94 Amino Acids (PSP94) Binds to Prostatic Acid Phosphatase (PAP) in Human Seminal Plasma. *PLOS ONE*. 4 mars 2013;8(3):e58631.
27. Cour F, Droupy S, Faix A, Methorst C, Giuliano F. Anatomie et physiologie de la sexualité. *Prog En Urol*. 2013;23(9):547-61.
28. Vickman RE, Franco OE, Moline DC, Vander Griend DJ, Thumbikat P, Hayward SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian J Urol*. juill 2020;7(3):191-202.
29. Doucet L, Terrisse S, Gauthier H, Pouessel D, Le Maignan C, Teixeira L, et al. Bases de biologie moléculaire du cancer de la prostate résistant à la castration. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juin 2015;102(6):497-500.
30. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog*

En Urol. 2004;14:639-60.

31. Zhu Y-S. Molecular Basis of Steroid Action in the Prostate. *Cellscience*. 28 avr 2005;1(4):27-55.
32. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1 avr 2003;61(4, Supplement 1):2-7.
33. Buzelin J-M, Glémair P, Labat J-J. Physiologie vésicosphinctérienne. *EMC - Néphrologie-Urol*. 1999;1-7.
34. Lahlaidi K, Ariane MM, Fontaine E. Actualités sur la prise en charge de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Quel adénome traiter et comment ? *Rev Médecine Interne*. 1 mars 2014;35(3):189-95.
35. Roehrborn CG. Benign Prostatic Hyperplasia: An Overview. *Rev Urol*. 2005;7(Suppl 9):S3-14.
36. Lepor H. Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. *Rev Urol*. 2004;6(Suppl 9):S3-10.
37. Flam T, Montauban V, Groupe Epimix. Dépistage de l'hypertrophie bénigne de la prostate clinique en médecine générale : enquête sur 18.540 hommes. *Prog En Urol*. 2003;13:416-24.
38. Costa P, Ben Naoum K, Boukaram M, Wagner L, Louis JF. Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) : prévalence en médecine générale et attitude pratique des médecins généralistes français. Résultats d'une étude réalisée auprès de 17.953 patients. *Prog En Urol*. 2004;14:33-9.
39. Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 1 oct 2004;61(2):124-31.
40. Zerbib M, Conquy S. La prostate. *Doin*. Paris; 2001.
41. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res*. déc 2008;20 Suppl 3:S11-18.
42. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol*. 1 juill 1996;27(7):668-75.
43. Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. *StatPearls* [Internet]. 2020; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
44. Foo KT. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol*. juill



2017;4(3):152-7.

45. Ichiyanagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Ishigooka M, Nakada T. Relation between urethral elasticity and bladder outlet obstruction and histologic composition of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1 juin 1999;53(6):1149-53.
46. Bosch JLHR, Bangma CH, Groeneveld FPMJ, Bohnen AM. The Long-Term Relationship between a Real Change in Prostate Volume and a Significant Change in Lower Urinary Tract Symptom Severity in Population-Based Men: The Krimpen Study. *Eur Urol*. 1 avr 2008;53(4):819-27.
47. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, Girman CJ, Chute CG, Guess HA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. *Am J Epidemiol*. 1 nov 1995;142(9):965-73.
48. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. juill 1994;152(1):115-9.
49. Sanda MG, Doehring CB, Binkowitz B, Beaty TH, Partin AW, Hale E, et al. Clinical and biological characteristics of familial benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. mars 1997;157(3):876-9.
50. Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, Krithivas K, Gann PH, Hennekens CH, et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *The Prostate*. mai 1999;39(2):130-4.
51. Amarenco G, Serikoff A, Chartier-Kastler E, Grise P, Fatton B, Bruyère F, et al. Troubles vésicosphinctériens et syndrome métabolique. *Prog En Urol*. 1 avr 2012;22(4):207-13.
52. Chokkalingam AP, Gao Y-T, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 1 juill 2002;52(2):98-105.
53. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, Giovannucci E, Parsons JK. The Correlation Between Metabolic Syndrome and Prostatic Diseases. *Eur Urol*. 1 mars 2012;61(3):560-70.
54. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic Factors Associated with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2006;91(7):2562-8.
55. Briganti A, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Salonia A, Bianchi M, et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. *Eur Urol Suppl*. 1 déc 2009;8(13):865-71.
56. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The

Relationship between Prostate Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms: Examination of Baseline Data from the REDUCE Trial. *Eur Urol.* 1 déc 2008;54(6):1379-84.

57. Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* janv 1992;66(1):96-107.

58. Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schöllhammer A, Förster O, Marberger M. Phenotype and Function of Peripheral and Prostatic Lymphocytes in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 1 févr 1994;151(2):480-4.

59. Descazeaud A, Robert G. Prévenir le développement et de la progression des SBAU liés à l'HBP. *Prog En Urol.* 2018;28(15):821-9.

60. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan DW, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* juin 2002;167(6):2484-7; discussion 2487-2488.

61. Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B, Bergner D, Gray T, Narayan P, et al. Storage (Irritative) and Voiding (Obstructive) Symptoms as Predictors of Benign Prostatic Hyperplasia Progression and Related Outcomes. *Eur Urol.* 1 juill 2002;42(1):1-6.

62. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 1 janv 2003;61(1):37-49.

63. Barry Delongchamps N, Descazeaud A. Hypertrophie bénigne de la prostate. In: Collège français des urologues. 4e Edition. Elsevier Masson; 2018.

64. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meulaman E, et al. Troubles urinaires du bas appareil et dysfonction sexuelle masculine : l'Enquête MSAM-7 ou Enquête Multinationale de l'Homme Agé. *Prog En Urol.* 2004;14:332-44.

65. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol.* 1999;36 Suppl 3:14-20.

66. Descazeaud A, Barry Delongchamps N, Cornu J-N, Azzouzi AR, Buchon D, Benchikh A, et al. Guide de prise en charge en médecine générale des symptômes du bas appareil urinaire de l'homme liés à une hyperplasie bénigne de la prostate. *Prog En Urol.* 1 juin 2015;25(7):404-12.

67. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The

Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. nov 1992;148(5):1549-57; discussion 1564.

68. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. mars 2003;28(2):151-5.

69. Lebdaï S, Descazeaud A. Prise en charge des symptômes du bas appareil urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de prostate. Prog En Urol. 1 nov 2014;24(14):929-33.

70. Droupy S. L'hyperplasie bénigne de la prostate. Sexologie. 19 mai 2014;23(2):78-84.

71. Seisen T, Xylinas E. Hypertrophie bénigne de la prostate [Internet]. Association française d'urologie (AFU). 2016 . Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et- formations/formation-initiale/referentiel-du-college/hypertrophie-benigne-de-la- prostate.html>

72. Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association Française d'Urologie (CTMH), Desgrandchamps F, de la Taille A, Azzouzi A-R, Fourmarier M, Haillet O, et al. Management of non-complicated BPH: proposition of a renewed decision tree. World J Urol. sept 2006;24(4):367-70.

73. Rossi M, Roumeguère T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Drug Des Devel Ther. 27 oct 2010;4:291-7.

74. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Madhusudhana HR, Amarkumar J, Hanumantharaju BK. A randomized, comparative, open-label study of efficacy and tolerability of alfuzosin, tamsulosin and silodosin in benign prostatic hyperplasia. Indian J Pharmacol. 2016;48(2):134-40.

75. Shrivastava A, Gupta VB. Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. J -Life Health. 2012;3(1):10-9.

76. Résumé des caractéristiques du produit - TAMSULOSINE MYLAN L.P. 0,4 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees- publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68840153&typedoc=R#RcpContrei ndications>

77. Résumé des caractéristiques du produit - SILODYX 8 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees- publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63911098>

78. HBP : Épidémiologie et traitement médicamenteux de l'HBP. Prog En Urol. 1 nov 2011;21(10):712-4.
79. Robert G, Descazeaud A, Barry Delongchamps N, Cornu J-N, Azzouzi AR, Haillot O, et al. Benign prostatic hyperplasia medical treatment: Systematic review of the literature by the CMTH/AFU. Prog En Urol. 1 janv 2012;22(1):7-12.
80. Résumé des caractéristiques du produit - FINASTERIDE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62828991&typedoc=R#RcpContreindications>
81. Résumé des caractéristiques du produit - DUTASTERIDE BIOGARAN 0.5 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64399761&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
82. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. Eur Urol. 1 janv 2010;57(1):123-31.
83. Résumé des caractéristiques du produit - COMBODART 0,5 mg/0,4 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65913639&typedoc=R#RcpContreindications>
84. Résumé des caractéristiques du produit- TADALAFIL TEVA 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68478163&typedoc=N>
85. Résection endoscopique de la prostate [Internet]. Association française d'urologie (AFU). 2018. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/resection-endoscopique-de-la-prostate-0>
86. Delongchamps N-B, Robert G, Descazeaud A, Cornu J-N, Azzouzi A-R, Haillot O, et al. Surgical management of benign prostatic hyperplasia by endoscopic techniques using electricity and open prostatectomy: A review of the literature by the LUTS committee of the

French Urological Association Author links open overlay panel. Prog En Urol. 1 févr 2012;22(2):73-9.

87. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu J-N, Saussine C, Haillot O, et al. Initial assessment, follow-up and treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: Guidelines of the LUTS committee of the French Urological Association. Prog En Urol. 1 déc 2012;22(16):977-88.

88. Incision cervico-prostatique . Association française d'urologie (AFU). 2018 . Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/incision-cervico-prostatique-1>

89. Robert G, de la Taille A, Descazeaud A. Surgical treatment of BPO: Standard and innovations. Prog En Urol. 1 nov 2018;28(15):856-67.

90. Adenomectomie prostatique chirurgicale. Association française d'urologie (AFU). 2018.

91. Lukacs B, Cornu J-N, Aout M, Tessier N, Hodee C, Cussenot O, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia in Real-life Practice in France: A Comprehensive Population Study. Eur Urol. 1 sept 2013;64(3):493-501.

92. Recommandations Hypertrophie bénigne de la prostate [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

93. Roehrborn CG, Perez IO, Roos EPM, Calomfirescu N, Brotherton B, Wang F, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;116(3):450-9.

94. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouser ML, Goodman P, Penson DF, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol. 15 avr 2008;167(8):925-34.

95. Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Physical Activity and Benign Prostatic Hyperplasia. Arch Intern Med. 23 nov 1998;158(21):2349.

96. Phytothérapie (plantes médicinales) [Internet]. CREAPHARMA. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm>

97. Phytothérapie et aromathérapie – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. Collège des pharmaciens. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide->

stage/knowledge-base/phytotherapie-et-aromatherapie/

98. Allkanjari O, Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life Sci.* 1 avr 2015;126:42-56.
99. Descotes J, Rambeaud J, Deschaseaux P, Faure G. Placebo-Controlled Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Permixon® in Benign Prostatic Hyperplasia after Exclusion of Placebo Responders. *Clin Drug Investig.* 1 mai 1995;9(5):291-7.
100. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparaison d'un produit de phytothérapie (Permixon®) et d'un alpha-bloquant (tamsulosine) dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate : étude internationale randomisée d'une durée de 12 mois. *Prog En Urol.* 2012;12:384-94.
101. Résumé des caractéristiques du produit - PERMIXON 160 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63398507&typedoc=R>
102. Pagano E, Laudato M, Griffo M, Capasso R. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res PTR.* juill 2014;28(7):949-55.
103. Monograph *Pygeum africanum* (*Prunus africana*). foundational medicine review. 2002.
104. Barlet A, Albrecht J, Aubert A, Fischer M, Grof F, Grothuesmann HG, et al. [Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study]. *Wien Klin Wochenschr.* 23 nov 1990;102(22):667-73.
105. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygeum africanum* extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension<sup>11</sup>This study was funded by Laboratoires Fournier, Garches, France. *Urology.* 1 sept 1999;54(3):473-8.
106. Résumé des caractéristiques du produit - TADENAN 50 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65812177&typedoc=R#RcpEffetsIn desirables>
107. Wichtl M, Anton R. *Plantes thérapeutiques*. 2eme edition. TEC & DOC; 2003.
108. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mirone V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol E Androl.* 4 juill 2016;88(2):136-43.

109. Winkler C, Wirleitner B, Schroecksn K, Schennach H, Fuchs D. Extracts of Pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) Seeds Suppress Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells in vitro. *Am J Immunol*. 1 janv 2005;1(1):6-11.
110. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. Prosta Fink Forte®-Kapseln in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung an 2245 Patienten. *Complement Med Res*. 2000;7(4):200-4.
111. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. Effects of Pumpkin Seed in Men with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia in the One-Year, Randomized, Placebo-Controlled GRANU Study. *Urol Int*. 2015;94(3):286-95.
112. Cucurbitae semen [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cucurbitae-semen>
113. Hryb D, Khan M, Romas N, Rosner W. The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle (*Urtica dioica*) on the Interaction of SHBG with its Receptor on Human Prostatic Membranes. *Planta Med*. 1 mars 1995;61:31-2.
114. Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 2012;44(s1):396-409.
115. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine*. 1 déc 1994;1(3):213-24.
116. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother*. 2005;
117. *Urticae radix* [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/urticae-radix>
118. Vitalone A, McColl J, Thome D, Costa LG, Tita B. Characterization of the Effect of *Epilobium* Extracts on Human Cell Proliferation. *Pharmacology*. 2003;69(2):79-87.
119. Vitalone A, Bordi F, Baldazzi C, Mazzanti G, Saso L, Tita B. Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line (PZ-HPV-7) by *Epilobium angustifolium* L. *Il Farm*. 1 juill 2001;56(5):483-9.
120. Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, Devaux P, Doucet B, Gourvest JF, et al. Determination of oenothain B as the active 5-alpha-reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum*. *J Nat Prod*. mai 1996;59(5):490-2.
121. Kiss AK, Bazylo A, Filipek A, Granica S, Jaszewska E, Kiarszys U, et al. Oenothain B's

contribution to the anti-inflammatory and antioxidant activity of *Epilobium* sp. *Phytomedicine*. 15 mai 2011;18(7):557-60.

122. Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: A herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complement Ther Med*. 1 juin 2013;21(3):172-9.

123. *Epilobii herba* [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/epilobii-herba>

124. Anti-histaminiques H1 [Internet]. PHARMACOMédical, site du collège national de pharmacologie médicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>

125. Antiémétiques : Les points essentiels [Internet]. PHARMACOMédical, site du collège national de pharmacologie médicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>

126. RHUME: Les vasoconstricteurs par voie orale doivent être délivrés sur prescription [Internet]. *santé log*. 2017. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/rhume-les-vasoconstricteurs-par-voie-orale-doivent-etre-delivres-sur-prescription>



## **Table des annexes**

Annexe 1 : Tableau alpha1-bloquants non sélectifs

Annexe 2 : Tableau antihistaminiques de premières générations

Annexe 1 : Tableau alpha1-bloquants non sélectifs

	<b>Terazosine</b> Hytrine®/Dysalfa®	<b>Doxazosine</b> Zoxan LP®	<b>Alfuzosine</b> Xatral®/ Xatral LP®
Posologie et mode d'administration	1mg le 1 <sup>er</sup> soir 2mg à partir du 2eme soir et pendant 7 jours 5mg à partir du 9eme jour La prise se fait au coucher	Un comprimé de 4 mg ou 8mg en une seule prise par jour, pendant ou en dehors des repas	Xatral 2,5mg : 1 comprimé 3 fois par jour Xatral LP 10 mg : 1 comprimé à prendre immédiatement après le repas du soir.
Effets indésirables	Hypotension/ Hypotension orthostatique Étourdissement/ Vertige Somnolence Céphalée Troubles digestifs Congestion nasale	Hypotension/ hypotension orthostatique Étourdissement/ Vertige Somnolence Céphalée Troubles digestifs Infections respiratoires et urinaires Prurit	Hypotension/hypotension orthostatique (pour le Xatral 2,5mg) Étourdissement/ Vertige Somnolence Céphalée Troubles digestifs Fatigue
Intéactions médicamenteuses	Alpha-bloquants I-PDE5	Alpha-bloquants I-PDE5	Alpha-bloquants I-PDE5 Inhibiteurs puissants du CYP3A4
Contre-indication	Antécédents d'hypotension orthostatique	Antécédents d'hypotension orthostatique Antécédents d'occlusion gastro-intestinale ou œsophagienne HBP associée à une complication du haut de l'appareil urinaire, une infection urinaire chronique ou des lithiases vésicales	Antécédents d'hypotension orthostatique Insuffisance hépatique Insuffisance rénale sévère Ombitasavir et paritaprévir

Annexe 2 : Tableau antihistaminiques de premières générations

Molécules	Spécialités	Indication-thérapeutiques
Pheniramine	Fervex®sachet (adulte et enfant) DoliEtat grippal® HumexLib® Etat grippal Paracétamol/Vitamine C/Phéniramine® (Mylan, Sandoz) Rhinofebral® jour et nuit	Rhumes Etats grippaux Rhinopharyngites
Chlorphenamine	Actifed® Etats grippaux Fervex® Rhume adulte (comprimés) Flustimex® Humex® Rhume HumexLib®	Rhumes États-grippaux
Dexchlorphéniramine	Polaramine®	Traitement symptomatique des manifestations allergiques : rhinite, conjonctivite, urticaire
Doxolamine	Donormyl® Lidène® Doxolamine® (Arrow, Biogaran, Cisters, EG labo, KRKA, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva) DolirhumePro®	Insomnie occasionnelle chez l'adulte  Rhumes, États-grippaux
Diphénhydramine	Nautamine®  Actifed® Rhume jour et nuit	Prévention et traitement du mal des transports  Rhumes, États-grippaux
Diménhydrinate	Mercalm® Nausicalm®	Prévention et traitement du mal des transports  Nausées et vomissements
Oxomemazine	Toplexil® sirop Humex® sirop Tussonyl®sirop Oxomemazine® sirop (Arrow, Biogaran, Cisters, EG labo, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva)	Traitement symptomatique des toux non productives gênantes

## Résumé :

L'hypertrophie bénigne de la prostate, due à la prolifération physiologique des tissus constituant la prostate, est la tumeur bénigne la plus courante chez l'homme.

Elle apparaît régulièrement chez les hommes de plus de cinquante ans et en l'absence de prise en charge, cette affection peut entraîner des symptômes et complications du bas de l'appareil urinaire pouvant altérer considérablement leur quotidien.

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur de proximité et de choix auprès des patients. Son rôle est de prévenir et alerter ces hommes sur les éventuelles conséquences de cette pathologie en l'absence de prise en charge adaptée.

Face à ces patients aux troubles urinaires, il est du ressort du pharmacien de les conseiller et leur proposer des solutions thérapeutiques telles que la phytothérapie.

Enfin, le pharmacien doit veiller aux traitements des patients et les mettre en garde contre certaines spécialités présentes en auto-médication qui sont contre-indiquées dans leur cas.

## Mots clés

- **Hypertrophie bénigne de la prostate**
- **Symptômes du bas de l'appareil urinaire**
- **Phytothérapie**
- **Prostate**
- **Qualité de vie**
- **Automédication**