

numéro 19

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition

**La régulation de la
testostérone par les
composés bioactifs
naturels :
Une alternative aux
traitements
pharmacologiques ?**

Anne-Marie Roussel, Professeure Emérite de Biochimie Nutritionnelle
Université Joseph Fourier, Grenoble

Introduction

La testostérone est bien plus que « l'hormone de la sexualité masculine ». Ses multiples fonctions physiologiques dépassent largement le cadre de la libido et des fonctions sexuelles. Les déficits en testostérone sont associés à des pathologies telles que le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, la sarcopénie, la cataracte ou encore la dépression.

L'abus des stéroïdes anabolisants par les athlètes, et le risque de cancer de la prostate associé, médiatisés par la grande presse, ont partiellement occulté les bénéfices observés lorsque le déficit en testostérone est traité (Jannini, 2011).

Cependant, les traitements pharmacologiques actuellement recommandés (inhibiteurs des alpha bloquants, de la 5 α reductase et de l'aromatase) ne sont pas dépourvus d'effets secondaires, en particulier, baisse de la libido et troubles de la fonction érectile.

Au coté des traitements pharmacologiques, la phytothérapie est récemment entrée dans les recommandations de l'Association européenne d'urologie (Oelke, 2011). Les traitements par les phyto-nutriments, qui ont l'avantage de préserver la qualité de vie, sont bien tolérés et dépourvus d'effets secondaires, connaissent un regain d'intérêt.

Issus de la médecine traditionnelle, ces phytonutriments, seuls ou en association, ont fait l'objet d'études d'intervention chez l'homme, et de plusieurs méta-analyses. Ces données ont permis de définir les doses utiles, et de proposer les associations efficaces qui seront décrites dans cette revue.

1. Rappel : rôles et biogénèse de la testostérone

La testostérone est une hormone stéroïdienne appartenant à la famille des androgènes, dont elle est le principal représentant.

Rôles :

Chez l'homme, la testostérone :

- est impliquée dans la croissance des canaux de Wolff, précurseurs des épидидymes, des canaux déférents et des vésicules séminales,
- est indispensable au développement des organes sexuels,
- est nécessaire à la spermatogénèse et favorise la maturation des spermatozoïdes,
- influe sur la libido et les comportements connexes (motivation, résistance à la fatigue),
- contribue au maintien de l'appareil reproducteur masculin et à la fonction érectile,
- stimule certains métabolismes comme la synthèse des protéines et augmente la masse musculaire,
- est à l'origine de l'apparition des caractères sexuels secondaires masculins comme la pilosité et la voix, la masse osseuse et la répartition des graisses.

Chez l'homme comme chez la femme, l'équilibre testostérone/oestrogènes joue un rôle important dans la fonction sexuelle et la libido, ainsi que dans le maintien de la masse maigre, de la densité osseuse, de la souplesse de la peau, de la fonction cognitive, et de l'état général.

Métabolisme :

La testostérone est produite (environ 10 mg/j) dans les testicules par les cellules de Leydig à partir d'un précurseur commun à toutes les hormones stéroïdiennes, le cholestérol mitochondrial (figure 1).

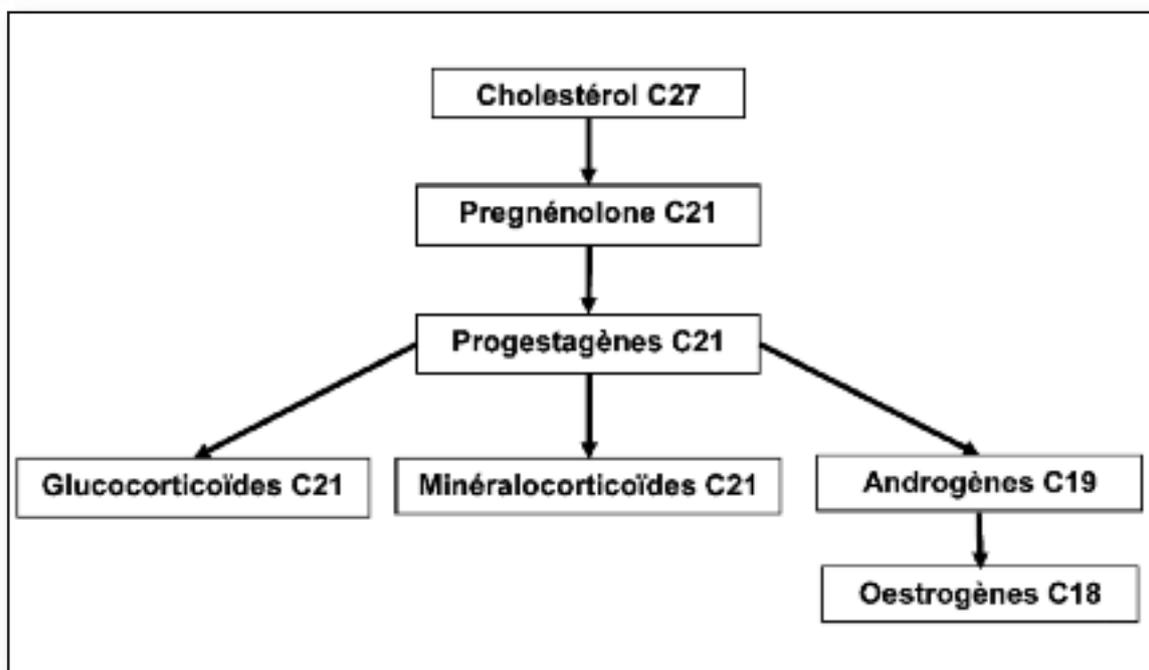


Figure 1 : Synthèse des hormones stéroïdiennes

Cette synthèse est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les gonadotrophines hypophysaires, LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante), sous le contrôle hypothalamo-hypophysaire, vont stimuler la spermatogénèse et entraîner la sécrétion de testostérone (figure 2).

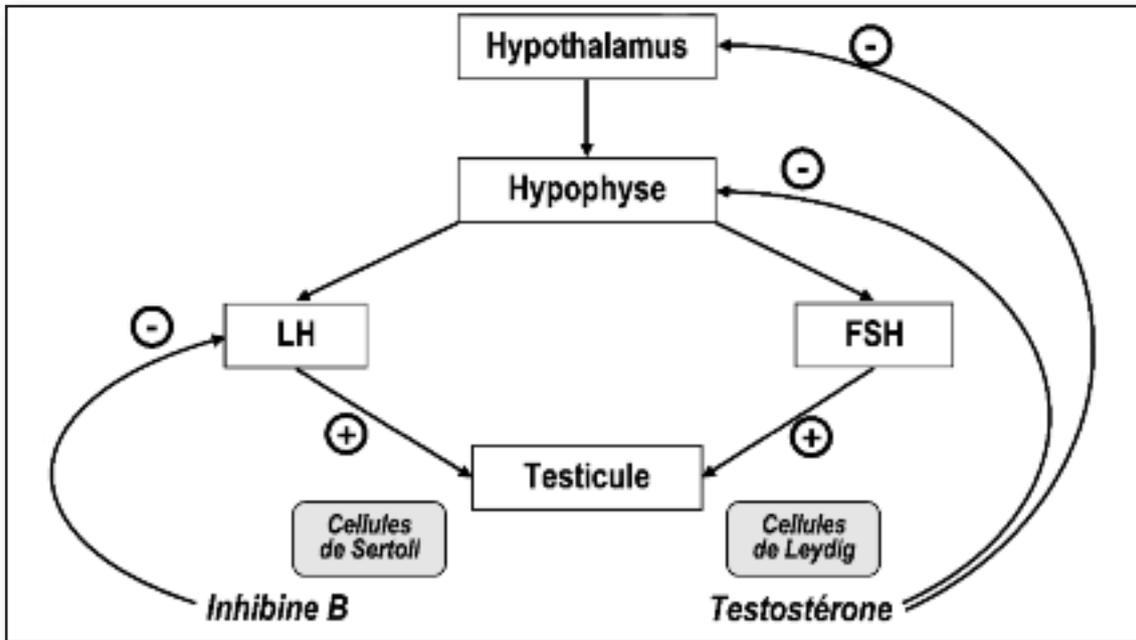


Figure 2 : Régulation de la synthèse de la testostérone

La testostérone est formée à partir de l'androsténédione, issue de la DHEA ou de la progestérone (figure 3).

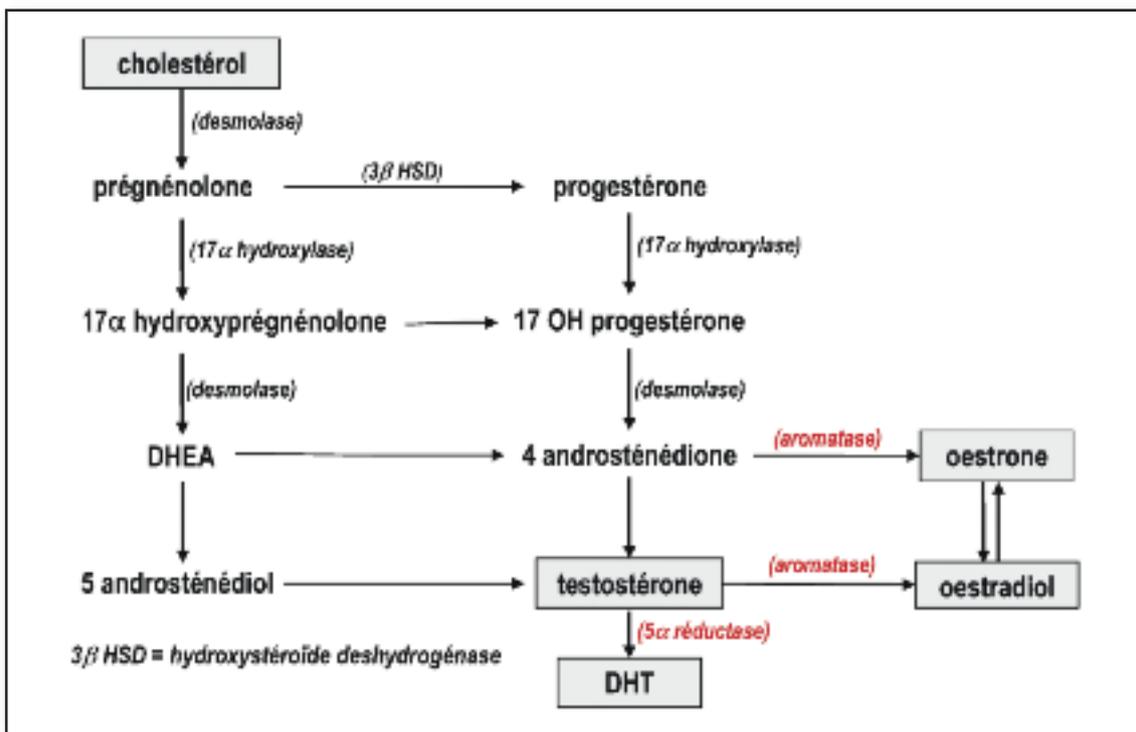


Figure 3 : Biosynthèse et conversion de la testostérone

Remarque : Chez la femme, les taux de testostérone sont de l'ordre de 250µg/j, c'est-à-dire 20 à 30 fois inférieurs à ceux rencontrés chez les hommes. Chez elle, 50% de la production de testostérone est située dans le tissu gras et cutané à partir de la DHEA et l'androsténone, 25% d'origine ovarienne et 25% dans les glandes surrénales.

Le devenir de la testostérone est multiple. Deux enzymes interviennent dans la conversion de la testostérone : la 5α réductase, qui réduit la testostérone en dihydrotestostérone DHT, et/ou l'aromatase, qui produit l'œstradiol.

La testostérone est transportée, inactive, dans le plasma, liée à deux types de protéines plasmatiques. 2/3 sont liés à une globuline (SHBG : la sex hormone binding globuline) et le 1/3 restant aux albumines. Une infime fraction est libre, et se lie directement aux récepteurs des androgènes. C'est ce 2% restant qui sert à presque toutes les activités androgéniques chez l'homme.

La testostérone pénètre dans les cellules-cibles par diffusion, puis se fixe sur les récepteurs intracellulaires. Des récepteurs spécifiques ont été identifiés, non seulement dans les cellules prostatiques, mais aussi par exemple, dans les ostéoblastes, les cellules cérébrales, les adipocytes, les cellules musculaires, la peau ou l'endothélium vasculaire.

Le complexe hormono-récepteur se lie alors à l'ADN et régule la transcription des gènes qui vont moduler l'effet biologique.

Conversion de la testostérone en DHT :

Une partie de la testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT). Dans certaines cellules-cibles, dont la prostate, les organes génitaux externes, et le muscle, la testostérone se transforme préférentiellement en dihydrotestostérone (DHT). C'est la 5α réductase qui catalyse la réaction de transformation. Le DHT se lie aux récepteurs prostatiques avec une plus grande affinité que la testostérone et, de ce fait, entre en compétition avec la testostérone. L'augmentation des taux de DHT est retrouvée dans un certain nombre de pathologies, dont l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Dans d'autres cellules cibles (cérébrales, adipocytes, hépatocytes ou ostéoblastes par exemple), la testostérone peut être transformée en œstradiol, métabolite œstrogénique actif. C'est l'aromatase, présente dans le cytochrome P450, qui transforme la testostérone et l'androsténone en œstrogènes.

Les inhibiteurs de 5α réductase et de l'aromatase sont utilisés pour combattre les déficits en testostérone.

Il est important de noter que :

- testostérone et DHT partagent le même récepteur,
- et que c'est l'activité du tissu en 5α réductase qui détermine la liaison préférentielle de la DHT.

La DHT est un régulateur puissant de la sécrétion des gonadotrophines, surtout de la LH. Un taux élevé de DHT entraîne un effondrement des taux de LH et de testostérone.

Evolution des taux de testostérone :

La sécrétion de testostérone évolue au cours de la vie : à la puberté, l'augmentation de sa biogénèse induit le développement de la prostate. Chez l'homme, la testostérone atteint son maximum vers l'âge de 30 ans, mais commence ensuite à décliner d'environ 1,5 % par an. Chez la femme, les taux de testostérone déclinent à partir de 40 ans, pour être diminués de moitié après la ménopause.

Bilan biologique :

	Homme	Optimal	Femme	Optimal
Testostérone totale (nmol/L)	10-35	24	0,3-1,7	1,2
Testostérone Libre Urines de 24H (µmol/24H)	0,17-0,70	<0,40		
SHBG (mg/L)	1,9-5,1	2,3-2,8	3,9-7,7	6,1
Androstenediol Glucuronide(nmol/L)	11-73	50-59	0,3-20	10-23
Sulfate de DHEA (µmol/L)			2,8-16,6	9,7

2. Les déficits en testostérone :

Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA)

Des taux de testostérone inférieurs à la normale sont retrouvés chez environ 5 % des hommes de plus de 40 ans. Plus de 50 % sont déficitaires après 70 ans.

Le déficit androgénique lié à l'âge est associé à une baisse de la libido, un dysfonctionnement érectile, une perte de masse musculaire, un hypogonadisme, et un risque accru de maladie cardiovasculaire, d'ostéoporose, de sarcopénie, de maladie inflammatoire et de dépression (Kaufman et al, 2005 ; Khera, 2013).

L'obésité, le syndrome métabolique et le diabète sont fréquemment associés au DALA, les adipocytes étant le lieu de la conversion de la testostérone et de la DHEA en œstrogènes (Arianayagam et al., 2010 ; Horstman et al., 2012).

Avec le vieillissement, l'affinité de la testostérone pour se lier à la SHBG augmente, conduisant à une baisse relative de la testostérone libre. Chez l'homme vieillissant, l'activité accrue de l'aromatase peut contribuer également au déficit en testostérone. Dans le même temps, après 40 ans, la capacité de liaison de la SHBG augmente de près de 40 %, et la DHT a tendance à augmenter avec l'âge, ce qui entraîne les symptômes associés au déficit en testostérone. La production plus importante de SHBG a pour résultat une diminution des quantités de testostérone libre utilisable par les tissus.

Chez la femme : Bien que le rôle biologique de la testostérone ne soit pas complètement connu chez la femme, les déficits en testostérone entraînent une baisse de l'activité sexuelle et de la libido, une diminution de la masse maigre et de la force musculaire, un risque de déclin cognitif, d'ostéoporose et de fragilité, et une sécheresse des tissus cutanés (Davis et al., 2008 ; Cappola et al., 2009).

Chez l'homme, comme chez la femme, le déficit lié à l'âge est une cause de morbidité et de mortalité accrue (Shores et al., 2006).

Le diagnostic biologique du déficit en testostérone chez l'homme vieillissant (ADAM) est basé sur la détermination des taux de testostérone totale à 7 et 11H du matin. Des taux inférieurs à 8 nmol/L sont associés à un déficit. Pour des taux compris entre 8 et 12 nmol/L, il est conseillé de mesurer la testostérone libre (Sisen et al., 2012).

L'hyperplasie bénigne de la prostate

Les troubles liés au fonctionnement de la prostate figurent parmi les problèmes de santé les plus souvent rencontrés dans les pays occidentaux.

Ces pathologies comprennent les troubles urinaires, l'inflammation de la prostate (prostatite), l'augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate - HBP) et le cancer de la prostate (CP). Ces altérations s'accompagnent le plus souvent de troubles de l'érection et de la libido (Roupret et al., 2012).

L'étiologie de la maladie est plurifactorielle, et encore mal connue. La présence de dihydrotestostérone (DHT) en excès (Parsons et al., 2010), et l'âge, sont considérés comme les principaux facteurs déclenchants. Il est admis que la prostate est un tissu stéroïdo-dépendant et que des taux sanguins et tissulaires élevés de DHT sont des facteurs de croissance du tissu prostatique, alors que des taux optimaux de testostérone réduisent le risque d'HBP (Kristal et al., 2008). Ainsi, l'inhibition de l'activité 5 α réductase, en freinant la production de DHT, est un facteur de protection. Mais la DHT n'est pas la seule hormone responsable de la prolifération cellulaire. L'accumulation d'œstrogènes dans le stroma du tissu prostatique s'observe chez le sujet âgé. Cette accumulation participerait, par un effet anti-apoptotique à l'hyperplasie (Harkonen et al., 2004). Il faut également noter que l'insulinorésistance, associée à l'obésité et au syndrome métabolique, augmente le risque d'HBP (Wallner et al., 2013 ; Kwon et al., 2013). Enfin, il est de plus en plus évident que l'HBP se développe à la faveur d'un processus inflammatoire chronique (Kramer et al., 2006 ; Sciarra et al., 2008).

Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation apparaît comme étant un facteur de risque important de dysfonction prostatique induite par des apports élevés en énergie calorique et graisses saturées, une consommation excessive de produits laitiers et de viandes rouges, et par un apport réduit en fruits et légumes, en fibres alimentaires et en antioxydants (Sebastiano et al., 2012 ; Rohrmann et al., 2007).

Les dysuries et les troubles du tractus urinaire

Les troubles du tractus urinaires (LUTS : Low Urinary Tractus Symptoms) sont essentiellement des troubles de la miction (augmentation de la fréquence des mictions, mictions de petits volumes, difficulté à commencer et arrêter la miction, diminution de la force du jet, retard post mictionnel, pollakiurie nocturne ou nycturie).

L'incidence des troubles urinaires augmente linéairement avec l'âge. Deux hommes sur trois de plus de 70 ans présentent des troubles urinaires liés à l'HBP. Ainsi, dans l'étude européenne EPIC, 62,5 % des hommes de plus de 65 ans recrutés dans 5 pays de la Communauté souffraient d'un ou de plusieurs troubles du tractus urinaire en lien avec l'hyperplasie bénigne de la prostate (Irwin et al., 2006).

Il est bien établi que le déficit en testostérone est associé aux troubles du tractus urinaires (LUTS). Chez 278 patients atteints de LUTS, les taux de testostérone libre sont inversement corrélés à l'IPSS (International Prostate Symptom Score) et à la sévérité des dysuries (Chang et al., 2009).

● 3. Prévenir et/ou traiter les déficits en testostérone : intérêt des composés naturels bioactifs

3.1 : *Serenoa repens* (Saw palmetto ou *Sabal serrulatum*)

L'extrait de *Serenoa repens*, issu du fruit du palmier nain, est le phytonutriments le plus étudié et le plus souvent prescrit, seul ou en association, particulièrement dans le traitement de l'HBP (Gordon, 2003).

Principe actif :

L'extrait de *Serenoa repens* contient plusieurs principes actifs identifiés : phytostérols (campésterol, bétasitostérol, stigma stérol), et acides gras (laurique et oléique) décrits comme inhibiteurs des 5 α réductases (Abe et al., 2009 ; Penugonda et al., 2013).

Mécanisme d'action

Plusieurs mécanismes d'action, complémentaires et synergiques, ont été décrits : inhibition dose-dépendante de la liaison du DHT aux récepteurs cytosoliques et nucléaires, inhibition des 5 α réductases, inhibition des cyclo-oxygénases et 5 lipo-oxygénases, et modulation des facteurs de croissance, ce qui explique les effets observés, anti-DHT, anti-inflammatoires, et anti-prolifératif via une inhibition des facteurs de croissance. Il est intéressant de remarquer que, contrairement aux inhibiteurs chimiques de la 5 α réductase, le traitement par le *Serenoa repens* n'entraîne pas de troubles de la fonction érectile, et ne supprime pas les marqueurs PSA, ce qui permet la détection et le suivi du risque de cancer.

Etudes d'intervention

Des études d'intervention récentes ont été publiées, et soulignent l'intérêt du *Serenoa repens*.

Il ressort de cette abondante littérature scientifique que 160 mg d'extrait lipidique, administrés 2 fois par jour, entraînent une amélioration significative de plusieurs paramètres : score international des symptômes prostatiques (International Prostate Symptom Score) (IPSS), qualité de vie, index d'érection, flux urinaire maximal, volume urinaire résiduel, et fréquence des mictions nocturnes.

Ainsi, dès 1996, Plosker et al. rapportent, chez les patients supplémentés par 160 mg 2 fois/jour durant 6 mois, une diminution significative des nocturies, des fréquences des mictions diurnes, et une efficacité comparable au finastéride (inhibiteur de la 5 α réductase) sur l'IPSS, qui est amélioré de 37 %.

Le même tableau clinique, avec amélioration des symptômes, est observé par plusieurs autres études, dont celles de Marks et al. (2000), Pytel et al. (2002), Willets et al. (2003), Debruyne et al. (2004). Une

métabolisme, regroupant 14 études randomisées et incluant 4280 patients traités de 21 à 720 jours, conclut en utilisant l'IPSS à une amélioration du score total des symptômes après 6, 12, et 24 mois de traitement (Boyle et al., 2004).

En 2007, l'étude TRIUMPH menée dans 6 pays de la Communauté européenne compare l'effet des inhibiteurs pharmacologiques des 5 α réductases, celui des α 1 bloquants, ou celui de l'extrait de *Serenoa repens*. Cette étude démontre que la phytothérapie améliore significativement les signes urinaires avec une efficacité comparable à celle des traitements chimiques, mais sans les effets secondaires.

En 2010, Mantovani et al. rapportent à leur tour que 320 mg/j améliorent très significativement les dysuries et la taille de la prostate.

En 2012, l'étude multi-centrique SIURO, mise en place par la Société Italienne d'Urologie, décrit l'efficacité clinique des extraits de *Serenoa repens*, administrés à la dose de 320 mg/j, dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (BPH) et des troubles du tractus urinaire bas (LUTS) (Bertaccini et al., 2010).

Parallèlement à l'amélioration de l'IPSS, la qualité de vie (QL) des malades traités par *Serenoa repens* est meilleure, non seulement en ce qui concerne les symptômes cliniques, mais aussi en ce qui concerne la vie sexuelle, en particulier dans les déficits liés à l'âge.

Plusieurs études rapportent l'amélioration de la fonction érectile à la dose de 320 mg/j (Zlotta et al. 2005 ; Sinescu et al., 2011 ; Giulianelli R et al., 2012 ; Suter A et al., 2013).

De plus, en pré-traitement opératoire de 2 mois, la supplémentation par *Serenoa repens* favorise la convalescence après chirurgie de la prostate et raccourcit le temps nécessaire à la récupération (Anceschi R et al., 2010).

Sécurité de la posologie :

Comme le rapporte l'étude CAMUS (Avins, 2008) (369 patients ; doses de 320, 640, 960 mg/j), et le confirment plusieurs autres études (Agbabiaka TB et al., 2009 ; Vinarov AZ et al., 2009), le traitement par *Serenoa Repens*, même à des doses très élevées, n'entraîne pas d'effets secondaires, et est bien toléré.

3.2 Les associations avec *Serenoa repens*

Les bénéfices de l'association de *Serenoa Repens* avec plusieurs principes actifs issus de plantes qui agissent en complémentarité ont été récemment décrits.

L'association *Serenoa repens*, *Urtica dioica*, *Pinus pinaster*

Une association comportant *Serenoa repens* 320 mg plus *Urtica dioica* 120 mg plus *Pinus pinaster* 5 mg a été administrée, de 30 jours à 1 an, à 320 patients (Pavone C et al., 2010). Cette association, bien tolérée, n'a pas entraîné de changement du volume prostatique, mais une réduction significative des troubles du tractus urinaire bas (LUTS) dans 85 % des cas.

*** Pourquoi *Urtica dioica* ?**

Deux inhibiteurs de 5 α réductase ont été identifiés dans *Urtica dioica*, la scopolétine et le β sitostérol (déjà présent dans *Serenoa repens*). L'inhibition des 5 α réductase, en freinant la synthèse de DHT, combat l'hyperplasie de la glande. Chez des rats recevant des extraits d'*Urtica dioica*, l'hyperplasie de la prostate est significativement diminuée (Nahata et al., 2012). Chez l'homme, un bénéfice significatif en terme de qualité de vie (IPSS, troubles du tractus urinaire) est rapporté par plusieurs études d'intervention (Safarinejad, 2005 ; Bercovich et al., 2010 ; Lopatkin et al., 2007). Ainsi, dans l'étude de Safarinejad (2005), l'IPSS et la Qmx sont significativement améliorés chez 81 % des patients traités par des extraits d'*Urtica dioica* après 6 mois de traitement vs 16 % dans le groupe placebo.

***Pourquoi *Pinus pinaster* ?**

Les OPC présents dans les extraits de pin exercent des effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques sur les cellules prostatiques (Neuwirth et al., 2008). Leur association à *Urtica dioica* dans l'étude de Pavone et al. (2010) renforce l'effet préventif contre l'hyperplasie cellulaire et le cancer de la prostate.

L'association *Serenoa repens*, *Ecklonia bicyclis*, *Tribulus terrestris*, Glucosamine.

L'IPSS, la fonction érectile, et la qualité de vie, sont significativement améliorés après deux mois de traitement par l'association de *Serenoa repens* (320 mg), de *Ecklonia bicyclis* (80 mg), de *Tribulus terrestris* (100 mg) et de glucosamine (100 mg) (Iacono et al., 2012a).

Dans un autre essai, l'association de 150 mg d'*Ecklonia bicyclis*, de 396 mg de *Tribulus terrestris*, et de 144 mg de glucosamine et N-glucosamine augmente significativement la libido de sujets âgés, sans dysfonction prostatique (Iacono et al., 2012 b).

***Pourquoi *Ecklonia bicyclis* ?**

Les bénéfices observés sont dus à un effet anti-inflammatoire et antioxydant. Il a été démontré que les phlorotannins spécifiques (6-6'-bieckol) présents dans l'algue brune *Ecklonia bicyclis* (Yong et al., 2009) sont de très puissants piègeurs de radicaux libres, et, que, en supprimant la production des cytokines et celles des prostaglandines de type 2 dans le tissu, ils contribuent à l'effet anti-inflammatoire. In vitro, l'effet anti-inflammatoire est confirmé : les extraits d'*Ecklonia bicyclis* réduisent les concentrations d'IL4 et d'IL5 de plus de 60 %, et celles de TNF α de 70 % (Jung et al., 2009).

***Pourquoi *Tribulus terrestris* ?**

Le *Tribulus terrestris* contient des saponines de structure stéroïdienne à activité androgène-like, furostanol, dioscine, diosgénine et protodioscine. Cette dernière agit de manière plus prononcée que les autres, et produit la majeure partie des effets du *Tribulus*, en particulier l'augmentation physiologique des taux de testostérone. Les extraits végétaux actifs du *Tribulus* agissent au niveau de l'hypothalamus, en accroissant la sécrétion de l'hormone lutéinisante, la LH, ce qui conduit à une augmentation de la production de testostérone. Les saponines du *Tribulus* vont se lier aux récepteurs présents dans l'hypothalamus. Celui-ci répond à la sollicitation en stimulant à son tour la glande pituitaire, qui augmente la production de LH, qui, à son tour, augmente celle de testostérone. (Milanov et al., 1985) ont montré que ces molécules augmentaient la production de testostérone, de DHT, de LH, de DHEA, et de DHEA-s. L'administration d'extraits de *Tribulus terrestris* ramène à la normale les taux de testostérone qui étaient en dessous de la normale, et ont un effet bénéfique sur la fonction érectile de sujets qui présentaient un déficit de libido. Dans cette étude, la supplémentation ne perturbe pas le mécanisme de régulation hormonale et les taux d'hormones mesurés après traitement ne dépassent pas les seuils physiologiques.

***Pourquoi la glucosamine et de la N acétylglucosamine ?**

Ces molécules exercent une action anti-proliférative et protègent du cancer les cellules de la prostate (Chesnokov et al., 2013). Ce sont également des anti-inflammatoires qui, dans le tissu prostatique, diminuent la production d'IL8, cytokine pro-inflammatoire dont l'expression est augmentée dans les tissus cancéreux (Tsai et al., 2009).

3.3 - La chryisine et l'association chryisine-pipérine

La chryisine, flavonoïde présent en quantité importante dans le propolis de la gelée royale, est constituée de 7-dihydrochalcone et de 7-4' dihydroxyflavone. Ces flavonoïdes sont de très puissants inhibiteurs de l'aromatase, enzyme qui catalyse la conversion de la testostérone en œstradiol et celle de l'androsténédione en œstrone (Ta and Walle, 2007). Une étude sur modèle animal a récemment confirmé l'augmentation des taux de testostérone chez le rat recevant 50 mg de chryisine/kg/j (Ciftci et al., 2012).

La chryisine agit également de façon spécifique en stimulant la stéroïdogénèse, via l'activation de l'expression de la protéine mitochondriale StAR, protéine clef qui contrôle le transfert mitochondrial du cholestérol lors de la 1^{ère} étape de la stéroïdogénèse (Jana et al., 2008).

La chryisine est peu biodisponible, ce qui limite son efficacité. L'association chryisine-pipérine augmente significativement l'impact de la supplémentation sur les taux de testostérone.

3.4 La pipérine

Alcaloïde du poivre, la pipérine est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules cancéreuses (Ouyang et al., 2013 ; Mahkov et al., 2012). C'est également un polyphénol à activité anti-androgénique, qui inhibe la 5 α réductase et donc la formation de dihydrotestostérone DHT (Hirata et al., 2007). Associée à la chryisine, elle en augmente la biodisponibilité.

3.5 Les ginsénosides :

Les ginsénosides, saponines du ginseng, ont une activité anti-proliférative sur les cellules prostatiques épithéliales (Liu, 2000 ; Bae, 2012) via une induction de caspases pro-apoptotiques.

Ils exercent également une activité antibactérienne et anti-inflammatoire et, dans la médecine traditionnelle, sont de plus largement utilisés pour traiter les troubles de l'érection (Khera, 2011).

3.6 Les micronutriments :

- Le zinc :

Parmi les éléments-trace essentiels, le zinc occupe une place de choix dans le fonctionnement de la prostate. C'est un important constituant du fluide prostatique, et son rôle dans le développement de la glande et son fonctionnement est bien connu (Costella et al., 1998). Le zinc joue un rôle essentiel dans l'épithélium prostatique. Il inhibe l'oxydation du citrate produit et secrété en grande quantité par la glande et, par son activité anti-apoptotique (via les caspases) et antioxydante (via les métallothionéines), il protège l'épithélium prostatique de la prolifération.

Le zinc est un inhibiteur de l'aromatase. Le déficit en zinc est associé au déficit en testostérone. La supplémentation par 30 mg/j de zinc durant 6 mois double les taux de testostérone de sujets en bonne santé subdéficitaires en zinc et en testostérone (Prasad et al., 1996). De nombreuses études ont, par ailleurs, montré l'efficacité du zinc dans le traitement de la stérilité masculine, chez des sujets associant des niveaux bas de testostérone et une faible concentration de spermatozoïdes.

Plusieurs études ont rapporté une baisse du zinc prostatique, aussi bien dans l'HBP (61 %) que dans le cancer (83 %) (Gomez et al., 2007).

- La vitamine D3 :

Confirmant un rôle qui l'assimile à une hormone et qui dépasse de loin l'effet sur la santé de l'os, la vitamine D3, comme les hormones stéroïdiennes, module la fonction reproductrice. Chez l'homme, le statut en vitamine D3 est positivement corrélé au statut androgénique (Lerchbaum et al., 2012), et la supplémentation participe à l'augmentation des taux circulants de testostérone (Anagnostis et al., 2013).

En parallèle, la vitamine D3 exerce une action anti-proliférative, récemment décrite (Carlberg et Molnar, 2012), alors que les déficits en vitamine D3 sont fréquemment retrouvés chez les patients souffrant de LUTS (Vaughan et al., 2011).

4. En résumé

La testostérone joue un rôle clef chez l'homme comme chez la femme.

De nombreuses études d'intervention chez l'homme ont montré l'efficacité de plusieurs phytonutriments dans la régulation des déficits en testostérone.

Le tableau I résume l'effet et les mécanismes d'action de ces composés bioactifs naturels.

Leur utilisation est dépourvue d'effets secondaires, et, de ce fait, offre une alternative aux traitements pharmacologiques des déficits en testostérone rencontrés dans le déficit lié à l'âge, l'hyperplasie bénigne de la prostate, et les dysuries liées à l'hyperplasie prostatique.

Effets	Mécanismes	Composés actifs
Inflammation ↘	Prostaglandines série 2 ↘ COX ↘ LOX ↘ Cytokines ↘ TNF α ↘	<i>Serenoa repens</i> <i>Ecklonia bicyclis</i> Ginsénosides Zinc Glucosamine
Prolifération cellulaire ↘	Facteurs de croissance ↘ Apoptose ↗ Caspases ↗	<i>Serenoa repens</i> <i>Pinus pinaster</i> Pipérine Ginsénosides Zinc Glucosamine
DHT ↘	Inhibition de la 5 α réductase	<i>Serenoa repens</i> <i>Urtica dioica</i> Pipérine
Fonction érectile ↗ Masse musculaire ↗ Ostéoporose ↘	Stéroïdogénèse ↗ Testostérone ↗	<i>Tribulus</i> Chrysine Ginsénosides Zinc
Oestrogènes ↘	Inhibition de l'aromatase	Chrysine

I - Effets et mécanismes d'action des composés bioactifs naturels dans le déficit en testostérone

Bibliographie

- Abe M et al. Pharmacological relevant receptor binding characteristics and 5 alpha reductase inhibitory activities of free fatty acids contained in Saw Palmetto extract. *Biol Pharm Bull.* 2009 Apr; 32(4):646-50.
- Agbabiaka TB et al.. *Serenoa Repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2009; 32:637-647.
- Anagnostis P et al. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract.* 2013;67(3):225-35.
- Anceschi R et al.. *Serenoa repens* reduces intra and postoperative complications of surgical treatments of benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol.* 2010; 62(3):219-23.
- Arianayagam R et al. Androgen deficiency in the aging man. *Aust Fam Physician.* 2010; 39(10):752-755.
- Avins AL et al.. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complement Ther Med.* 2008; 16: 147-154.
- Azimi H et al.. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012; 11(3):207-21.
- Bae JS et al. Red ginseng and 20(S)-Rg3 control testosterone-induced prostate hyperplasia by deregulating androgen receptor signalling. *J Nat Med.* 66(3):476-85.
- Bent S et al.. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354(6):557-66.
- Bercovitch E et al.. Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for LUTS vs Control. *Urologia.* 2010; 77(3):180-6.
- Bertaccini A et al.. Observational database *Serenoa repens* (DOSSER) overview, analysis and results. A multicentric SIURO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Arch Ital Urol Androl.* 2012; 84(3):117-22.
- Boyle P et al.. Updated meta analysis of clinical trial of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004 Apr; 93(6):751-6.
- Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia ? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004; 172:1792-1799.
- Cappola AR et al. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64(2):243-8.
- Carlberg C et Molnar F. Current status of Vitamin D signaling and its therapeutic applications; *Curr Top Med Chem.* 2012 ;12(6):528-47.
- Chang IH et al. A possible relationship between testosterone and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol.* 2009; 182(1):215-20.
- Chesnokov V et al. Glucosamine suppresses proliferation of human prostate carcinoma DU145 cells through inhibition of STAT3 signaling. *Cancer Cell Int.* 2009; 9:25.
- Cifti O et al.. Beneficial effects of chrysin on the reproductive system of adult male rats; *Andrologia.* 2012; 44(3):181-6.
- Costella LC et al.. Novel role of zinc in the regulation of prostate. Citrate metabolism and its implication in prostate cancer. *Prostate.* 1998; 35:285-96.
- Davis SR et al. Testosterone enhances the effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas.* 2008; 2:17-26.
- De Combarieu E et al.. Furostanol saponins from *tribulus terrestris*, *Filoterapia.* 2003; 74(6) :583-91.
- Debruyne F et al.. Evaluation of the clinical benefit of Permixon (*Serenoa repens*) in severe BPH patients. Permal study analysis. *Eur Urol.* 2004; 45:773-779.
- Durak I et al.. Aqueous extract of *Urtica Dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biol Ther.* 2004; 3(9):855-7.
- Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician.* 2008; 15; 77(10):1403-10.
- Fagelman E et al. Saw palmetto berry as a treatment for BPH. *Rev Urol* 2001; 3(3):134-138.
- Geavlete P et al. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol* 2011; 3(4):193-198.
- Geavlete P. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Ther Adv Urol* 2011; 3(4):193-196.
- Gerber GS et al. Randomized double blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology.* 2001 Dec;58(6): 960-964.
- Giannakopoulos X et al. The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparison of two dosage regimens. *Adv Ther.* 19:285-296.
- Giulianelli R et al. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation. *Arch Ital Urol Androl* 2012; 84(2):94-8.
- Gomez et al. Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. *Invest Clin.* 2007; 48:287-94.
- Gordon AE. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician.* 2003; 67(06):1281-1283.
- Habib FK et al. *Serenoa repens* inhibits the 5 alpha reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Intern J Cancer* 2005; 114(2):190-4.
- Harkonen PL et al. Role of oestrogens in development of prostate hyperplasia. *Steroid Biochem Mol Bioch.* 2004; 92:297-305.
- Harman SM et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):724-31.
- Hirata N et al. Testosterone 5 alpha reductase inhibitory active constituents of *Piper nigrum* leaf. *Bio Pharm Bull.* 2007; 30(12):2402-5.
- Horstman AM et al. The role of androgens and oestrogens in healthy aging longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(11):1140-1152.
- Hutchinson A et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study of 6 European countries. *Eur Urol* 2007; 51:207-215.
- Iacono F et al. Observational study: daily treatment with a new compound "Tradaximonia" plus *Serenoa repens* for two months improved the lower urinary tract symptoms. *BMC Surg.* 2012; 12(suppl1):S22.
- Iacono F et al. Sexual asthenia: Tradaximonia versus Tadalafil 5 mg daily. *BMC Surg.* 2012; 12 Suppl 1:S23.
- Iglesias-Gato D et al. Androgen-independent effects of *Serenoa Repens* extract on prostatic epithelial cell proliferation and inflammation. *Phytother Res.* 2012; 26(2):259-64.
- Irwin DE et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50:1306-15.
- Jana et al. Chrysin, a natural flavonoids, enhances steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein gene expression in mouse Leydig cells. *J Endocrinol.* 2008; 197(2):315-23.
- Jannini EA et al. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? *J Sex Med.* 2011; 8(4):946-55.
- Jung WK et al. Inhibitory effects and molecular mechanism of dieckol isolated from brown alga on Cox-2 and inos-in in microglial cells. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(10):4439-4446.
- Kaufman JM and Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews.* 2005; 26:833-876.
- Khera M and Goldstein I. Erectile dysfunction. *Clin Evid.* 2011,29:2011.pii:1803.
- Khera M. Patients with testosterone deficit syndrome and depression. *Arch esp Urol.* 2013; 66(7):729-36.
- Kim SH et al. Preventive effect of ginsenoid on chronic bacterial prostatitis. *J Infect Chemother.* 2012; 18(5):709-14.

- Kramer et al. Could inflammation be a key component in progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin in Urol*, 2006 Jan; 16(1):25-9.
- Kristal AR et al. Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*, 2008; 168(12):1416-24.
- Kwon H et al. Relationship between predictors of the risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome in men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2013; 81(6):1325-9.
- Liu WK et al. Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line. *Life Sci*. 2000; 67(11):1297-306.
- Lerchbaum E et al. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*, 2012; 166(5):765-78.
- Lopatkin N et al.. Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms: Long term follow up of a placebo-controlled, double blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol*, 2007; 39(4):1137-46.
- Mahkov P et al.. Co administration of piperine and doxetaxel results in improved anti tumor efficacy. *Prostate*, 2012; 72(6):661-667.
- Mantovani F. *Serenoa repens* in benign prostatic hypertrophy: analysis of 2 Italian studies *Minerva Urol Nefrol*, 2010; 62(4):335-40.
- Marks LS et al.. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000; 163(5):1451-6.
- Milanov S et al.. 1985. Tribestan effect on concentration of some hormones in serum of healthy volunteers. *Med Biol*, 1985; 4:27-9.
- Moran E et al.. Phytotherapy in Urology, Current scientific evidence of its application in benign prostatic hyperplasia and prostate adenocarcinoma. *Actas Urol Esp*, 2013; 37(2):114-9.
- Nahata A et al.. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, 2012; 44 Suppl 1:396-409.
- Netter A et al. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone and sperm count. *Arch Androl*.1981;7(1):9-73.
- Neuwirth H et al.. Oligomeric proanthocyanidin complexes (OPC) exert anti-proliferative and pro-apoptotic effects on prostate cancer cells. *Prostate* 2008; 68(15):1647-54.
- Oelke M et al. Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS. [https://uroweb.org/gls/pdf/12Male LUTS \(pdf\)](https://uroweb.org/gls/pdf/12Male%20LUTS.pdf).
- Ouyang DY et al. Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. *Food Chem Toxicol*. 2013; 60:424-30.
- Pais P et al. Potency of a novel saw palmetto ethanol extract, SPET-085, for inhibition of 5 alpha-reductase II. *Adv Ther*. 2010; 27:555-563.
- Parsons JK et al. Prospective study of serum dihydrotestosterone and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia in community dwelling men: the Rancho Bernardo study. *J Urol*,2010; 184(3):1040-4.
- Pavone C et al. Associating *Serenoa repens*, *Urtica Dioica* and *Pinus Pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia* 2010; 77(1):43-51.
- Penugonda K et al.Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. *Nutrients*, 2013; 5(9): 3617-33.
- Prasad A et al. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults; *Nutrition*, 1996; 12(5):344-8.
- Plosker GL et al. *Serenoa repens* (Permixon) A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*, 1996; 9(5):379-95.
- Pytel A et al. Long-term clinical and biologic effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in patients with symptomatic benign prostate hyperplasia. *Adv Ther* 2002; 19:297-306.
- Rohrmann S et al. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85(2):523-9.
- Rosler TW et al. Analysis of the hydrodistillate from the fruits of *Serenoa repens*. *Planta Med*. 2009; 75:184-186.
- Roupret M et al. Sexual dysfunctions linked with prostatic diseases. *Prog Urol*, 2012; 22 Suppl1:S14-20.
- Safarnejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother*, 2005; 5(4):1-11.
- Sciarra A et al. Prostate growth and inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008; 108(3-5):254-60.
- Sebastiano C et al. Dietary patterns and prostatic diseases. *Front Biosci*, 2012; 4:195-204.
- Seisen T et al. Relevant clinical and biological criteria for the diagnosis of androgen deficiency in the aging male (ADAM). *Prog Urol*, 2012; 22, Suppl 1: S21-6.
- Shores MM et al. low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(12):2077-2081.
- Sinescu I et al.. Long term efficacy of *Serenoa repens* treatments in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*, 2011; 86:284-289.
- Suter A et al.. Improving BPH symptoms and sexual dysfunctions with a palmetto preparation? Results from a pilot trial. *Phytother Res* 2013; 27(2):218-26.
- Suzuki M et al.. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30(3):227-81.
- Ta N and Walle T. Aromatase inhibition by bioavailable methylated flavones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;107(1-2):127-129.
- Tang J and Yang JC. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*, 2009, 25(3):312-317.
- Tsai CY et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-mediated IL8 production in prostate cancer cells by MAPK attenuation. *J Cell Biochem*, 2009; 108(2): 489-98.
- Vaughan CP et al. Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology*, 2011; 7(6):1292-7.
- Vela-Navarette R et al.. *Serenoa Repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005; 173(2):507-10.
- Vinarov AZ et al.. Safety of continuous (more than 1 year) intake of *Serenoa repens* extracts by patients with prostate adenoma. *Urologia*, 2009; 1:84-87.
- Wallner LP et al. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance and the risk of BPH/LUTS severity and progression over time in community dwelling black men: The Flint Men's Health study. *Urology*, 2013;82(4): 881-6.
- Willets KE et al.. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2003; 92:267-270.
- Wilt JT et al.. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*, 2000; 3(4A):459-72.
- Yong L et al.. Chemical components and its antioxidant properties in vitro: An edible marine brown alga, *Ecklonia bicyclis*. *Bioorganic and medicinal chemistry*, 2009; 17(5):1963-73.
- Zlotta AR et al.. 2005 Evaluation of male sexual function in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon). *Eur Urol*; 48:269-276.



Institut Européen de Physionutrition

12/14, Rond-Point des Champs-Élysées - 75008 PARIS

Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00

E. Mail : info@iep-fr.com

Site Internet : www.iep-fr.com



VDOC636