

# Hypertrophie bénigne de la prostate : le Serenoa repens est-il efficace ?

## Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du Serenoa repens dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate ?

### Contexte

L'utilisation de médicaments à base de plantes est en augmentation dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate<sup>1</sup>. Un extrait de Serenoa repens, aussi appelé palmier nain, est utilisé pour le traitement des symptômes de sténose des voies urinaires basses. Son mécanisme d'action précis est cependant encore inconnu, et l'on ignore toujours s'il présente un avantage par rapport au placebo et aux autres traitements. Une synthèse était donc bienvenue.

### Résumé

#### Analyse

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

#### Référence

Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012, Issue 12.

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

### Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

#### Sources consultées

- CENTRAL, MEDLINE (jusqu'en 2011), EMBASE (jusqu'en 2011), CINAHL, Web of Science, SCOPUS, BIOSIS Previews, LILACS, ClinicalTrials.gov, controlled-trials.com, Organisation mondiale de la santé (OMS)
- synthèses méthodiques, les listes de références, guides de bonne pratique clinique, abstracts de réunions scientifiques.

#### Études sélectionnées

- 32 études contrôlées randomisées
- patients de sexe masculin avec des symptômes HBP
- comparaison entre Serenoa repens pendant au moins 30 jours (variant de 4 à 72 semaines selon les études) et un placebo ou un comparateur actif vis-à-vis de critères de jugement clinique primaires bien définis, tels que le score **AUASI** ou le score **IPSS**, et de critères de jugement secondaires tels que le débit urinaire maximum, le volume de la prostate, la nycturie, l'évaluation clinique par le patient ou par le médecin et les effets indésirables.

#### Population étudiée

- 5 666 hommes, majoritairement de race blanche (90 %), âgés en moyenne de 64,6 ans (écarts de 40 à 90 ans), atteints d'HBP symptomatique.

### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : amélioration des scores aux échelles validées pour l'évaluation des symptômes urologiques (score AUASI ou IPSS)
- critères de jugement secondaires : changement du débit urinaire maximum, volume de la prostate, nycturie, effets indésirables.

### Résultats

- le Serenoa repens versus placebo (N = 17)
  - ~ amélioration du score AUASI ou IPSS (N = 5) : pas de différence significative à moyen terme (6 à 12 mois) ni à long terme (> 1 an) (différence moyenne pondérée (DMP) -0,16 point avec IC à 95 % de -1,45 à 1,14 ; N = 3 ; I<sup>2</sup> = 52 %) ; pas de différence significative dans 2 études de qualité élevée (n = 582) (DMP 0,25 point avec IC à 95 % de -0,58 à 1,07 ; N = 2 ; I<sup>2</sup> = 0 %)
  - ~ amélioration globale des **symptômes de sténose des voies urinaires basses** : amélioration significative selon le patient (RR 1,83 avec IC à 95 % de 1,09 à 3,08 ; N = 4 ; I<sup>2</sup> = 86 %), mais pas selon le médecin (RR 1,81 avec IC à 95 % de 0,78 à 4,21 ; N = 2 ; I<sup>2</sup> = 91 %)

- ~ nycturie : amélioration significative dans les études de mauvaise qualité méthodologique (DMP -0,79 avec IC à 95 % de -1,28 à -0,29 ; N = 9 ; I<sup>2</sup> = 76 %), mais pas d'effet significatif sur la nycturie selon le score AUASI dans une étude de qualité élevée (n = 369) après 72 semaines
- ~ pas de différence significative pour le débit urinaire maximum (N = 6 ; I<sup>2</sup> = 21 %), la diminution du volume de la prostate par rapport à la valeur du début de l'étude (N = 2 ; I<sup>2</sup> = 11 %), les sorties d'étude et les effets indésirables
- le Serenoa repens versus comparateur actif (N = 4) : pas de différence significative sur les critères de jugement versus finastéride (N = 1) et tamsulosine (N = 2)
- le Serenoa repens en association thérapeutique par rapport à un placebo ou à un comparateur actif :
  - ~ résultats contradictoires entre l'association thérapeutique avec le Serenoa repens et placebo (N = 5)
  - ~ pas d'effet de l'association thérapeutique avec le Serenoa repens versus un comparateur actif (N = 5).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le Serenoa repens, aux doses double et triple, n'améliore pas le débit urinaire maximum et la taille de la prostate chez les hommes présentant des symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate.

Financement de l'étude interne : Management Decision and Research Center/Department of Veterans Affairs, États-Unis ; Center for Chronic Diseases Outcomes Research, États-Unis ; externe : bourse d'étude Cochrane Complementary Medicine Field, États-Unis ; Cochrane Complementary Medicine Field ; National Institutes of Health (NIH) ; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'est mentionné.

## Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique a été menée correctement. Tant la sélection que l'évaluation méthodologique et l'extraction des données des études incluses ont été effectuées par 2 chercheurs indépendamment l'un de l'autre. La plupart des études (27 sur 32) ont été menées en double aveugle, et le secret d'attribution a été correctement préservé dans 14 études.

Les études étaient fort différentes les unes des autres quant aux caractéristiques des patients, aux types d'extraits utilisés (hexane, différents degrés d'éthanol, CO<sub>2</sub> supercritique), aux dosages des extraits, aux critères de jugement (les études plus anciennes rapportant surtout des paramètres urinaires distincts tandis que les études plus récentes ont utilisé les scores AUASI et IPSS) et au suivi (entre 4 et 72 semaines). En raison de cette hétérogénéité clinique, les auteurs de la synthèse n'ont sommé qu'un nombre limité d'études en fonction de différents critères de jugement : 4 pour les scores AUASI et IPSS ; 9 pour la nycturie ; 6 pour le changement du débit urinaire maximum ; 4 pour les effets indésirables. Aucun funnel plot n'a été réalisé.

## Mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse est en réalité une mise à jour d'une méta-analyse datant de 2009, qui concluait que le Serenoa repens n'était pas meilleur que le placebo pour l'amélioration clinique des symptômes de l'HBP<sup>3</sup>. Ce résultat s'appuyait principalement sur une seule étude de bonne qualité méthodologique<sup>4</sup>. Les auteurs de la présente synthèse méthodique ont trouvé une étude plus récente dans laquelle, après 72 semaines, aucune différence relative à l'amélioration des symptômes (= 3 points à l'AUASI) (respectivement

42,6 % et 44,2 % ; RR = 0,96 avec IC à 95 % de 0,76 à 1,22) entre le Serenoa repens à dose double et triple versus un placebo<sup>5</sup>. Le résultat sommé de ces 2 études confirme que le score obtenu avec le Serenoa repens n'est pas meilleur que celui obtenu avec le placebo. La crédibilité de ce résultat est forte car l'intervalle de confiance est peu étendu et aucune hétérogénéité statistique n'a pu être mise en évidence entre ces études de haute qualité (I<sup>2</sup> = 0 %).

Lors de l'interprétation des résultats, nous devons néanmoins tenir compte d'une importante hétérogénéité clinique. La nature des extraits utilisés était très variable. Le plus souvent, il s'agissait de l'extrait hexane, qui n'est pas commercialisé en Belgique. Les deux extraits enregistrés en Belgique (un extrait par application de CO<sub>2</sub> supercritique et un extrait alcoolique) sont peu étudiés. Ces extraits devraient être considérés séparément au vu du manque de données concernant leurs équivalences phytochimiques. Dans leur conclusion, les auteurs préconisent donc les études contrôlées par placebo portant sur des extraits standardisés de Serenoa repens avec suivi des critères de jugement cliniquement pertinents sur une longue durée.

Une méta-analyse plus ancienne incluait toutes les études évaluant un même extrait hexane commercialisé<sup>6</sup>. La recherche dans la littérature n'a toutefois pas été effectuée de manière claire. Les 17 études trouvées, parmi lesquelles 4 études non publiées, n'ont pas non plus fait l'objet d'une évaluation quant à leur qualité méthodologique. La comparaison avec un placebo montrait une amélioration significative du débit urinaire maximum ainsi que de la nycturie. Nous ignorons la pertinence clinique de cette observation car aucune amélioration statistiquement significative du score IPSS avec le Serenoa repens par rapport au placebo (N = 1) n'est constatée.

Il existe peu de recherche évaluant l'effet du Serenoa repens par rapport à celui des comparateurs actifs (finastéride, alfuzosine, tamsulosine) et encore moins d'études à trois bras comparant simultanément le Serenoa repens, un comparateur et un placebo.

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique permet de conclure que le Serenoa repens n'est pas meilleur que le placebo en cas de symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. Sur base de cette synthèse, on ne peut pas affirmer que les résultats soient valables pour tous les extraits de Serenoa repens. Des études cliniques de longue durée comparant des extraits standardisés de Serenoa repens au placebo ou à un comparateur actif seraient donc les bienvenues.

## Pour la pratique

Pour des symptômes aspécifiques en rapport avec la miction, le NHC-Standaard recommande comme traitement de première intention un alpha-bloquant<sup>7</sup>. En deuxième intention, chez les patients dont la prostate est fortement augmentée de volume, l'association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase est à envisager<sup>7</sup>. La revue Minerva a déjà conclu que l'association de doxazosine (alpha-bloquant) et de finastéride (inhibiteur de la 5-alpha-réductase) réduit globalement la progression clinique ou le risque de complications de l'HBP, mais que ce traitement est coûteux pour le patient et non dénué d'effets indésirables, notamment en termes de qualité de vie. De plus, il n'est efficace qu'après plusieurs mois<sup>8</sup>. Le traitement des symptômes de sténose des voies urinaires basses par la phytothérapie n'est pas recommandé selon les guides de bonne pratique récents<sup>9-10</sup>. La présente synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration ne remet pas ces guides de bonne pratique en question. Les deux extraits de Serenoa repens enregistrés en Belgique (un extrait par application de CO<sub>2</sub> supercritique et un extrait alcoolique) sont par ailleurs encore peu étudiés.

## Références

1. Bales C, Christiano AP, Kirsh E, Cerber GS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology* 1999;54:86-9.
2. Mc Nicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Clin Evid* 2009.
3. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 4.
4. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354:557-66.
5. Bary MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of Saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* 2011;306:1344-51.
6. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:751-6.
7. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHC-Standaard Medietiekklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
8. Chevalier P. Doxazosine et finastéride pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
9. Hyperplasie bénigne de la prostate. *Duodecim Medical Publications Ltd* 4/10/2010.
10. LUTS in men, age-related (prostatism). *NICE Clinical Knowledge Summaries*, 2010.