

FASCICULE DE BREVET D'INVENTION

21 Numéro de dépôt : 1202300477

22 Date de dépôt : 29/11/2023

30 Priorité(s) :

24 Délivré le : 28/06/2024

45 Publié le : 18.10.2024

73 Titulaire(s) :

 FANSEU Sylvestre,
 Quartier Ngoulemakong,
 Route de l'Université de Soa,
 B.P. 31310, YAOUNDE (CM)

72 Inventeur(s) :

FANSEU Sylvestre (CM)

74 Mandataire :

54 Titre : Complément alimentaire pour la santé de la prostate.

57 Abrégé :

La présente invention concerne un complément alimentaire pour la santé de la prostate. Concentré de nutriments se présentant sous forme de comprimé ou de gélule, il est composé d'extrait du prunier d'Afrique, d'extrait de curcuma, d'extrait d'oignon, d'extrait de fraise, d'extrait d'hibiscus sabdariffa, d'extrait de persil, d'extrait de coque d'arachide, ainsi que du DIM (DI-Indolyl Méthane), de la Vitamine D3 (Cholécalciférol), du Chélate de Sélénium, du Chélate de Manganèse, et d'autres ingrédients naturels ayant des caractéristiques appropriées. Ce complément alimentaire est très efficace et susceptible d'être administré comme pharmacothérapie d'appoint sûre pour prévenir et aider au traitement du cancer de la prostate, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la prostatite, et de la tumeur bénigne de la prostate. Conjuguant entre autres les effets du Beta sitostérol, de la curcumine, du kaempférol, de la quercétine, de la fisétine, de l'anthocyanine, de l'apigénine et de la lutéoline qu'il contient, il est sans danger et sans effet secondaire notoire lorsqu'il est consommé à des doses appropriées.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention concerne un complément alimentaire pour la santé de la prostate.

Il est connu que la plupart des hommes âgés de plus de 50 ans sont non seulement
5 sujet à des affections cancéreuses ou non cancéreuses tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite, la tumeur bénigne de la prostate. Dans la plupart de ces cas, la prostate devient plus volumineuse, exerçant par ricochet une pression anormale sur l'urètre et sur la vessie, et créant des troubles génito-urinaires, des douleurs, des envies fréquentes d'uriner, et des difficultés de miction.

10 Le cancer de la prostate est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde et le 4^{ème} cancer le plus fréquent dans l'ensemble. Il y a eu plus de 1,4 million de nouveaux cas de cancer de la prostate en 2020.¹ « À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, soit presque un décès sur six, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. »² Or déjà en 2018, « 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6
15 millions de décès par cancer » ont été enregistrés.³

Bien que les origines exactes du cancer de la prostate soient encore méconnues, certains facteurs de risque ont toutefois été identifiés. L'âge est le principal facteur de risque identifié pour le cancer de la prostate. Ce risque est de 1% à 7% entre 50 et 64 ans, il monte de 14% à 26% entre 65 et 74 ans et enfin, les risques augmentent de 40% entre
20 75 et 79 ans jusqu'à atteindre 50% à partir de 80 ans.⁴ De même le poids, l'obésité, et la taille sont des facteurs de risque de survenue de cancer prostatique⁵.

Les signes et symptômes du cancer de la prostate sont, pour un bon nombre, similaires aux autres affections médicales non cancéreuses de la prostate tel que ci-dessus cités. Ces symptômes apparaissent souvent au fur et à mesure que la maladie ou la tumeur

¹ World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/>

² OMS <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

³ OMS, Communiqué de presse N°263, 12 septembre 2018

⁴ Centre de lutte contre le cancer Leon Berard, <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-prostate/>

⁵ World cancer research fund (WCRF), American institute for cancer research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.

se développe. C'est ce qui fait que les patients ne prennent conscience d'un besoin de consultation et de traitement que quand la maladie est à un stade avancé. « Ces symptômes comprennent :

- Le besoin d'uriner plus souvent (mictions fréquentes), surtout la nuit ;
- 5 • Le besoin pressant ou soudain d'uriner (mictions urgentes) ;
- La difficulté à commencer à uriner (effort à la miction) ;
- Le jet d'urine faible ou lent ;
- Le jet d'urine qui s'interrompt (il commence, puis il s'arrête) ;
- L'incapacité de vider complètement sa vessie ;
- 10 • La difficulté à contrôler sa vessie (incontinence), ce qui peut entraîner des fuites urinaires ;
- La présence de sang dans l'urine ou le sperme ;
- La sensation de brûlure ou douleur lorsqu'on urine ;
- L'inconfort ou douleur quand on est assis, parce que la prostate est enflée ;
- 15 • L'éjaculation douloureuse ;
- La difficulté à avoir une érection (dysfonctionnement érectile) ;
- La douleur ou raideur dans le dos, les hanches ou le bassin qui ne disparaît pas ;
- La fatigue. »⁶

Les cancers de la prostate peuvent être abordés de différentes manières selon leurs caractéristiques. Plusieurs modalités peuvent être proposées, seules ou en association : surveillance, chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, hormonothérapie, chimiothérapie.⁷

Les médicaments de premier choix prescrits pour l'hypertrophie de la prostate sont les alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine). Ces médicaments alpha-bloquants sont utilisés pour détendre les muscles de la vessie, de l'urètre et de la prostate et faciliter le passage de l'urine. Leur effet est rapide. En cas d'échec de ce traitement, le médecin peut y associer des médicaments qui bloquent l'action de la testostérone, l'hormone sexuelle masculine. En cas d'échec des

⁶ Société Canadienne de Cancer, <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/signs-and-symptoms>

⁷ Institut National du Cancer de la République Française : Cancer de la prostate : quels traitements ? <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Traitements>

médicaments et de gêne importante, la chirurgie peut s'avérer nécessaire pour enlever une partie de la prostate.⁸

Malheureusement, les alpha-bloquants peuvent entraîner divers effets secondaires et comportent certains risques notamment des étourdissements, des troubles de l'éjaculation, dont l'absence d'émission de sperme (anéjaculation), et des rétentions hydriques. D'après la Fédération Française de Cardiologie, l'un des effets indésirables possible est l'hypotension orthostatique⁹ (baisse de tension artérielle au lever ou en position debout), qui, ajoutée aux étourdissements, peut rendre les patients plus susceptibles de s'évanouir ou de tomber.

10 En cas d'échec du traitement par alpha-bloquant, le médecin peut prescrire du dutastéride ou du finastéride, deux substances qui appartiennent à la famille des inhibiteurs de la 5-alpha réductase.¹⁰ Ces médicaments visent à freiner l'augmentation de la taille de la prostate, en bloquant l'action de la testostérone.

Malgré l'efficacité des inhibiteurs de la 5-alpha réductase sur les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, des organismes de réglementation ont soulevé des inquiétudes concernant leurs effets indésirables psychiatriques graves. Plusieurs études de cohorte rétrospective publiée récemment confirment que le risque d'automutilation et de dépression est significativement élevé chez les hommes atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate qui consomment ces inhibiteurs.^{11,12} Ce risque de dépression et d'actes autodestructeurs (entre autres tentatives de suicide) doit être pris en compte lors de la prescription d'inhibiteurs de la 5 α -réductase.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) a alerté les patients et les professionnels de santé sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle lors de traitement par inhibiteur de la 5-alpha

⁸ VIDAL, <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/hypertrophie-benigne-prostate-hbp/traitements.html>

⁹ Fédération Française de Cardiologie, <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/hypertension-arterielle-quel-traitement/>, 25/05/2021

¹⁰ VIDAL, <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/hypertrophie-benigne-prostate-hbp/traitements.html>, mise à jour le 12 juin 2023

¹¹ Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK et al. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. JAMA Intern Med 2017;177(5):683-91 (doi:10.1001/jamainternmed.2017.0089)

¹² Thielke S. The Risk of Suicidality and Depression From 5- α Reductase Inhibitors. JAMA Intern Med 2017 ;177(5) :691-692 (doi :10.1001/jamainternmed.2017.0096)

réductase tel que finastéride, ainsi que de la conduite à tenir en cas de survenue de ces effets indésirables. Plus précisément, en octobre 2017, l'ANSM avait diffusé une information afin d'avertir des risques de changements d'humeur, d'idées suicidaires et de dépression, et avait recommandé d'interrompre le traitement par inhibiteur de la 5-alpha réductase dès la survenue de tout symptôme psychiatrique tels qu'anxiété, changements de l'humeur, notamment humeur dépressive, dépression et moins fréquemment des pensées suicidaires, survenu au cours du traitement par ces inhibiteurs. Des troubles sexuels ont également été signalés, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation et d'une diminution de la libido. L'ANSM rappelle qu'il est possible d'observer une persistance de ces troubles sexuels après l'arrêt d'un traitement.¹³

Le complément alimentaire pour la santé de la prostate de la présente invention est élaboré pour contribuer à la santé générale de la prostate et à son bon fonctionnement, sans effet secondaire notoire, sans danger et à faible coût. Ce complément alimentaire est très efficace et susceptible de prévenir et d'aider au traitement du cancer de la prostate, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la prostatite, et de la tumeur bénigne de la prostate. À plus de 50 ans, la plupart des hommes ont besoin d'une supplémentation pour la santé de la prostate. Cette supplémentation peut considérablement réduire les risques de développer un cancer, c'est donc un outil de prévention puissant.

Ce complément alimentaire est un concentré de nutriments se présentant sous forme de comprimé ou de gélule. Il est composé d'extrait du prunier d'Afrique, d'extrait de curcuma, d'extrait d'oignons, d'extrait de fraise, d'extrait d'hibiscus sabdariffa, d'extrait de persil, d'extrait de coque d'arachide, ainsi que du DIM (DI-Indolyl Méthane), de la Vitamine D3 (Cholécalciférol), du Chélate de Sélénium, du Chélate de Manganèse, et d'autres ingrédients naturels ayant des caractéristiques appropriées. Ce complément alimentaire ne présente aucun effet secondaire notoire, et est sans danger lorsqu'il est consommé à des doses appropriées.

Chacun des extraits de plantes utilisés pour ce complément est fortement titré en au moins une des substances suivantes : Beta sitostérol, curcumine, kaempférol, quercétine, fisétine, anthocyanine, apigénine et lutéoline.

¹³ ANSM : « Finastéride : rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle », 01/12/2021

L'extrait du prunier d'Afrique (*Prunus africana*) fortement titré en bêta-sitostérol est un véritable soutien pour la santé de la prostate. Dans la présente invention, cet extrait peut être valablement remplacé par l'extrait du palmier nain, du pin ou de toute autre plante ayant une concentration similaire en ce phytostérol. Le bêta-sitostérol constitue une option efficace dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)¹⁴. Il a été démontré qu'il offre plusieurs avantages pour la santé de la prostate, la réduction de l'inflammation et l'amélioration des symptômes urinaires associés à une hypertrophie de la prostate.¹⁵ Ce stérol végétal améliore le débit urinaire, une préoccupation pour de nombreux hommes âgés. Il agit en bloquant une enzyme qui convertit la testostérone ordinaire (la « bonne ») à la dihydrotestostérone (la « mauvaise » espèce). Le Beta-sitostérol est largement connu comme excellent complément pour l'entretien de la prostate. Ça peut efficacement :

- Aider à maintenir la santé de la prostate des hommes ;
- Contribuer à une fonction urinaire normale ;
- 15 • Aider à réguler une réponse inflammatoire normale dans la prostate ;
- Jouer un rôle dans la lutte contre les problèmes de prostate liés à l'âge.

Le bêta-sitostérol est le constituant actif commun à plusieurs plantes couramment utilisées pour soutenir la santé de la prostate. Il est prouvé qu'une supplémentation en palmier nain tout seul a moins d'efficacité sur la santé de la prostate qu'une
20 supplémentation enrichie de bêta-sitostérol.^{16,17}

Le beta sitostérol présente de très fortes activités antiandrogènes et antiangiogéniques et a la capacité de tuer les cellules tumorales via des voies apoptotiques, d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate et de

¹⁴ K F Klippel, D M Hiltl, B Schipp: A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group, PMID: 9313662, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9313662/>

¹⁵ Timothy J Wilt, Areef Ishani, Roderick MacDonald, Gerold Stark, Cynthia D Mulrow, Joseph Lau, and Cochrane Urology Group : Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia, Cochrane Database Syst Rev. 1999 Jul; 1999(3): CD001043, PMID: 10796740, PMCID: PMC8407049, doi: 10.1002/14651858.CD001043

¹⁶ H. V. Sudeep, Jestin V. Thomas, and K. Shyamprasad : A double blind, placebo-controlled randomized comparative study on the efficacy of phytosterol-enriched and conventional saw palmetto oil in mitigating benign prostate hyperplasia and androgen deficiency, doi: 10.1186/s12894-020-00648-9

¹⁷ Heggar V. Sudeep, Karempudi Venkatakrishna, Ballal Amrutharaj, Anitha, and Kodimule Shyamprasad : A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO2 extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model, doi: 10.1186/s12906-019-2697-z

modifier les voies de signalisation nécessaires au maintien des cellules cancéreuses de la prostate. Des études *in vitro* et *in vivo* ont fourni des preuves pharmacologiques solides des activités anticancéreuses de la prostate des composés phytochimiques dérivés de *Prunus africana*.¹⁸

5 Le bêta-sitostérol (BS), un composé largement connu est un nutriment d'origine végétale doté de propriétés anticancéreuses contre le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer de l'estomac, le cancer de l'ovaire et la leucémie.^{19,20} La limite de sécurité pour la dose quotidienne de bêta-sitostérol n'a pas été officiellement établie. Et il est généralement admis que le bêta-sitostérol n'est ni toxique ni nocif lorsqu'il est pris aux doses recommandées. Il est
10 considéré comme sans danger et sans effet secondaire notoire. Il a été utilisé en toute sécurité à une dose allant jusqu'à 20 grammes par jour (20000 mg/jour) pendant 3 mois maximum.²¹

L'extrait de curcuma fortement titré en curcumine a un effet reconnu dans
15 l'amélioration de la santé de la prostate. Plusieurs publications scientifiques affirment que la curcumine possède des propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques²² bénéfiques dans la prévention ou le traitement du cancer de la prostate. La curcumine peut inhiber la croissance et la propagation des cellules cancéreuses de la prostate. Elle interfère avec diverses voies de signalisation impliquées dans le développement du
20 cancer, conduisant à la mort cellulaire (apoptose) et inhibant la formation de dépôts cancéreux secondaires. En fait, elle interfère avec la prolifération du cancer de la prostate et le développement des métastases par la régulation négative des récepteurs androgènes

¹⁸ Richard Komakech, Youngmin Kang, Jun-Hwan Lee, and Francis Omuja : A Review of the Potential of Phytochemicals from *Prunus africana* (Hook f.) Kalkman Stem Bark for Chemoprevention and Chemotherapy of Prostate Cancer, doi.org/10.1155/2017/3014019

¹⁹ Heggar V Sudeep, Karempudi Venkatakrishna, Ballal Amrutharaj, Anitha, Kodimule Shyamprasad: A phytosterol-enriched saw palmetto supercritical CO2 extract ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model, PMID: 31623582, PMCID: PMC6798398, DOI: 10.1186/s12906-019-2697-z

²⁰ R L von Holtz, C S Fink, A B Awad : beta-Sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells, DOI: 10.1080/01635589809514709

²¹ <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-939/beta-sitosterol>

²² Deborah Termini, Danja J Den Hartogh, Alina Jaglanian, Evangelia Tsiani: Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence, PMID: 33182828, PMCID: PMC7696488, DOI: 10.3390/biom10111536

et du récepteur du facteur de croissance épidermique, mais également par l'induction d'un arrêt du cycle cellulaire.

La curcumine régule également la réponse inflammatoire grâce à l'inhibition des médiateurs pro-inflammatoires et de la voie de signalisation NF- κ B. Elle a de puissants effets anti-inflammatoires, qui peuvent aider à réduire l'inflammation de la prostate. L'inflammation chronique a été associée au développement et à la progression du cancer de la prostate.

La curcumine est également un puissant antioxydant, ce qui signifie qu'elle peut neutraliser les radicaux libres nocifs et réduire le stress oxydatif qui endommage souvent les cellules et l'ADN, conduisant potentiellement au développement d'un cancer. Il a été démontré que la curcumine inhibe l'angiogenèse, le processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins se forment pour fournir aux tumeurs des nutriments et de l'oxygène. En empêchant l'angiogenèse, la curcumine peut aider à ralentir la croissance et la propagation du cancer de la prostate.²³

La curcumine a des effets antiprolifératifs, antioxydants et anticancérigènes. La curcumine réduit l'expression des récepteurs androgènes et inhibe également la liaison des récepteurs androgènes au gène de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) afin de diminuer l'expression du PSA dans les cellules hormono-dépendantes. Cela pourrait inhiber la progression de la tumeur vers un statut indépendant des hormones. La curcumine peut également supprimer un gène homéobox de la classe NK impliqué dans la croissance normale et tumorale de la prostate. La curcumine inhibe également les signaux EGFR, tels que HER2, qui interviennent dans la prolifération des cellules tumorales et l'expression de phénotypes agressifs. Il peut également inhiber les cyclines impliquées dans le cycle cellulaire, qui interviennent dans la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Cela pourrait arrêter la croissance tumorale et favoriser l'apoptose, arrêtant ainsi le cycle cellulaire en phase G2/M.²⁴

²³ Qiao-Hong Chen: Curcumin-based anti-prostate cancer agents, PMID: 25594891, DOI: 10.2174/1871520615666150116102442

²⁴ Thambi Dorai, Janane Diouri, Orla O'Shea, and Stephen B. Doty: Curcumin Inhibits Prostate Cancer Bone Metastasis by Up-Regulating Bone Morphogenic Protein-7 *in Vivo*, PMID: 24949215, PMCID: PMC4060744, doi: 10.4236/jct.2014.54044

La curcumine cible également les cellules souches cancéreuses qui sont responsables de la croissance initiale de la tumeur. De plus, elle agit contre les miARN qui ciblent à la fois les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes, empêchant ainsi l'initiation de la tumeur. La curcumine supprime l'expression de NF- κ B en empêchant la phosphorylation de I κ B α et elle supprime la kinase Akt phosphorylée dans les cellules cancéreuses de la prostate. L'Akt est une molécule centrale dans la formation des tumeurs, où elle est souvent activée de manière constitutive, et l'inhibition de ces facteurs provoque une régulation négative des protéines anti-apoptotiques Bcl-2, favorisant l'apoptose. La curcumine prévient également l'angiogenèse, qui se produit normalement en réponse à la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire et favorise les métastases tumorales.²⁵

La curcumine réduit l'expression de certaines métalloprotéinases matricielles (MMP) qui jouent un rôle important dans la facilitation de l'invasion et de la propagation des tumeurs. Elle supprime également les interactions entre les cellules cancéreuses de la prostate et les stromaux ou ostéoblastes environnants dans les os pour prévenir les métastases. Elle favorise l'apoptose des cellules cancéreuses de la prostate à la fois par les voies mitochondriales et médiées par les récepteurs. Cela fait du ligand inducteur de l'apoptose lié au TNF α (TRAIL) un choix attrayant pour l'immunothérapie des cancers avancés, c'est-à-dire des cancers de la prostate hormono-dépendants et réfractaires. La curcumine sensibilise les cellules cancéreuses à l'activité de TRAIL et induit ainsi l'apoptose.²⁶ La limite de sécurité pour la dose quotidienne de curcumine n'a pas été officiellement établie. Néanmoins, selon les rapports du JECFA (Comité mixte d'experts des Nations Unies et de l'Organisation mondiale de la santé sur les additifs alimentaires) et de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments), la valeur de la dose journalière admissible (DJA) de curcumine est de 0 à 3 mg/kg de poids corporel.²⁷

²⁵ Marie-Hélène Teiten, François Gaascht, Serge Eifes, Mario Dicato, and Marc Diederich: Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer, PMID: 19806380, PMCID: PMC2820199, doi: 10.1007/s12263-009-0152-3

²⁶ Wungki Park, A.R.M Ruhul Amin, Zhuo Georgia Chen, and Dong M. Shin: New perspectives of curcumin in cancer prevention, PMID: 23466484, PMCID: PMC3693758, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0410

²⁷ Susan J. Hewlings, and Douglas S. Kalman: Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health, PMID: 29065496, PMCID: PMC5664031, doi: 10.3390/foods6100092

Le kaempférol^{28,29}, la quercétine^{30,31,32}, l'apigénine et la lutéoline sont des flavonoïdes alimentaires et plus précisément des flavonols présents dans divers fruits et légumes, notamment l'oignon, le persil, le brocoli, les épinards et les tomates, les coques
 5 d'arachide, le thé vert, les fraises, les raisins rouges, les épinards, les choux de Bruxelles, les poivrons et les haricots verts, le céleri, le thym, les piments, etc. Ces flavonols ont été étudiés pour leurs bienfaits potentiels sur la santé, notamment leurs effets sur la santé de la prostate. Plusieurs études ont exploré l'impact de la consommation de ces quatre flavonols sur la santé de la prostate tels que référencée plus haut et ci-contre.^{33,34,35,36}

10 Ils ont une activité antinéoplasique et peuvent inhiber la croissance des cellules cancéreuses de la prostate. Il a été démontré que ces flavonols favorisent l'apoptose (mort cellulaire programmée) et inhibent la prolifération cellulaire dans les cellules cancéreuses de la prostate. De plus, ils régulent positivement l'expression des enzymes

²⁸ Felice Crocetto, Erika di Zazzo, Carlo Buonerba, Achille Aveta, Savio Domenico Pandolfo, Biagio Barone, Francesco Trama, Vincenzo Francesco Caputo, Luca Scafuri, Matteo Ferro, Vincenzo Cosimato, Ferdinando Fusco, Ciro Imbimbo, and Giuseppe Di Lorenzo: Kaempferol, Myricetin and Fisetin in Prostate and Bladder Cancer: A Systematic Review of the Literature, PMID: 34836005, PMCID: PMC8621729, doi: 10.3390/nu13113750

²⁹ Yimin Zhang, Jingqin Chen, Wenxuan Fang, Kaoyun Liang, Xiaoning Li, Fan Zhang, Yuzhou Pang, Gang Fang, Xueni Wang: Kaempferol suppresses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer by regulating Ki67 expression, PMID: 35286519, DOI: 10.1007/s11033-022-07307-2

³⁰ Ashley B. Ward, Hina Mir, Neeraj Kapur, Dominique N. Gales, Patrick P. Carriere, and Shailesh Singh: Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways, PMID: 29898731, PMCID: PMC6001031, doi: 10.1186/s12957-018-1400-z

³¹ Feiya Yang, Liming Song, Huiping Wang, Jun Wang, Zhiqing Xu, Nianzeng Xing: Quercetin in prostate cancer: Chemotherapeutic and chemopreventive effects, mechanisms and clinical application potential, <https://doi.org/10.3892/or.2015.3886>

³² Noushin Lotfi, Zahra Yousefi, Marjan Golabi, Parvin Khalilian, Behrooz Ghezelbash, Mina Montazeri, Mohammad Hossein Shams, Parnian Zolfaghari Baghbadorani, and Nahid Eskandari: The potential anti-cancer effects of quercetin on blood, prostate and lung cancers: An update, PMID: 36926328, PMCID: PMC10011078, doi: 10.3389/fimmu.2023.1077531

³³ Su Su Thae Hnit, Mu Yao, Chanlu Xie, Ling Bi, Matthew Wong, Tao Liu, Paul De Souza, Zhong Li, Qihan Dong: Apigenin impedes cell cycle progression at G2 phase in prostate cancer cells, PMID: 35670862, PMCID: PMC9174405, DOI: 10.1007/s12672-022-00505-1

³⁴ Xiaohui Yan, Miao Qi, Pengfei Li, Yihong Zhan, and Huanjie Shao: Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action, PMID: 29034071, PMCID: PMC5629766, doi: 10.1186/s13578-017-0179-x

³⁵ Poyil Pratheeshkumar, Young-Ok Son, Amit Budhreja, Xin Wang, Songze Ding, Lei Wang, Andrew Hitron, Jeong-Chae Lee, Donghern Kim, Sasidharan Padmaja Divya, Gang Chen, Zhuo Zhang, Jia Luo, and Xianglin Shi: Luteolin Inhibits Human Prostate Tumor Growth by Suppressing Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2-Mediated Angiogenesis, PMID: 23300633, PMCID: PMC3534088, doi: 10.1371/journal.pone.0052279

³⁶ Yu Ye, Ziyang Huang, Manying Chen, Yongfeng Mo, and Zengnan Mo: Luteolin Potentially Treating Prostate Cancer and COVID-19 Analyzed by the Bioinformatics Approach: Clinical Findings and Drug Targets, PMID: 35178029, PMCID: PMC8844187, doi: 10.3389/fendo.2021.802447

caspases, qui jouent un rôle dans la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses de la prostate.³⁷

Ces flavonols possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. L'inflammation chronique et le stress oxydatif contribuent au développement et à la progression du cancer de la prostate. En réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, ces flavonols contribuent à la santé de la prostate. La prostatite chronique non bactérienne est une affection caractérisée par une inflammation de la prostate. Ces flavonols ont la capacité de combattre l'inflammation et peuvent aider à réduire la douleur et les symptômes associés à la prostatite chronique non bactérienne. Ce sont en même temps des puissants antioxydants, ce qui signifie qu'ils peuvent aider à neutraliser les radicaux libres nocifs dans le corps. Or il est bien connu que le stress et les dommages oxydatifs contribuent à divers problèmes de santé.

Certaines études ont suggéré que ces flavonols ont des effets immunomodulateurs. Ils stimulent la réponse immunitaire de l'hôte en activant le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), qui est prometteur en immunothérapie dans le cancer de la prostate. Un autre élément très appréciable est que ces flavonols peuvent renforcer les effets d'autres options thérapeutiques contre le cancer de la prostate. En ce qui concerne la limite de sécurité pour l'apport quotidien en flavonols, il n'existe pas de limites de sécurité spécifiques établies ni de niveaux d'apport supérieur tolérable (UL) pour les flavonols dans leur ensemble. Cependant, il convient de mentionner que les flavonols sont généralement considérés comme sûrs et sans effet secondaire notoire. Ce sont des composés naturels présents dans une variété d'aliments à base de plantes.

Il est démontré que l'extrait de fraise riche en fisétine est très prometteur pour la santé de la prostate. La fisétine, un flavonoïde alimentaire, a été étudiée pour ses propriétés anticancéreuses, notamment ses effets sur les cellules cancéreuses de la prostate. La fisétine possède des propriétés antiprolifératives, apoptotiques et antiangiogéniques, ce qui signifie qu'elle peut inhiber la croissance, induire la mort

³⁷ Guy G. Chabot, Yasmine S. Touil, Minh Hien Pham, and Daniel Dauzonne: Flavonoids in Cancer Prevention and Therapy: Chemistry, Pharmacology, Mechanisms of Action, and Perspectives for Cancer Drug Discovery, (Alternative and Complementary Therapies for Cancer). PMCID: PMC7120123, doi: 10.1007/978-1-4419-0020-3_23

cellulaire et empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les cellules cancéreuses de la prostate^{38,39}. La fisétine s'est également révélée être un double inhibiteur des voies de signalisation PI3K/Akt et mTOR, qui sont impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses⁴⁰. En outre, plusieurs revues
 5 systématiques suggèrent que les flavonols, y compris la fisétine, pourraient avoir des effets protecteurs contre le cancer de la prostate lorsqu'ils sont consommés en quantités alimentaires appropriées. La fisétine induit l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans diverses lignées cellulaires cancéreuses, notamment les cancers du poumon, du foie, de la prostate et du larynx.^{41,42} La limite de sécurité pour la dose quotidienne de fisétine n'a
 10 pas été officiellement établie. Néanmoins, plusieurs suppléments de fisétine varient généralement de 100 à 500 mg par jour sans effet secondaire.⁴³

L'extrait d'Hibiscus (Roselle, Hibiscus sabdariffa) riche en anthocyanines (anthocyanes) présente des avantages potentiels en inhibant la croissance et la propagation des cellules cancéreuses de la prostate. Les anthocyanes sont une classe de
 15 flavonoïdes hydrosolubles qui présentent une gamme d'effets pharmacologiques, tels que la prévention des maladies cardiovasculaires, le contrôle de l'obésité et l'activité antitumorale. Leurs effets antitumoraux potentiels seraient fondés sur une grande variété d'activités biologiques, notamment ses effets antioxydants, sa lutte contre l'inflammation, son action anti-mutagenèse, son induction de différenciation et d'inhibition de la
 20 prolifération en modulant les voies de transduction du signal, en induisant un arrêt du cycle cellulaire et en stimulant l'apoptose ou l'autophagie des cellules cancéreuses, les effets anti-invasion, anti-métastases, inverser la résistance aux médicaments des cellules

³⁸ Rahul K. Lall, Vaqar Mustafa Adhami, and Hasan Mukhtar: Dietary flavonoid fisetin for cancer prevention and treatment, PMID: 27059089, PMCID: PMC6261287, doi: 10.1002/mnfr.201600025

³⁹ Rahul K Lall, Deebea N Syed, Mohammad Imran Khan, Vaqar M Adhami, Yuansheng Gong, John A Lucey, Hasan Mukhtar: Dietary flavonoid fisetin increases abundance of high-molecular-mass hyaluronan conferring resistance to prostate oncogenesis, *Carcinogenesis*, Volume 37, Issue 9, September 2016, Pages 918–928, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw071>

⁴⁰ Vaqar Mustafa Adhami, Deebea Nadeem Syed, Nagma Khan, Hasan Mukhtar: Dietary flavonoid fisetin: a novel dual inhibitor of PI3K/Akt and mTOR for prostate cancer management, PMID: 22842629, PMCID: PMC3813433, DOI: 10.1016/j.bcp.2012.07.012

⁴¹ Yasmine S. Touil, Johanne Seguin, Daniel Scherman, and Guy G. Chabot: Improved antiangiogenic and antitumour activity of the combination of the natural flavonoid fisetin and cyclophosphamide in Lewis lung carcinoma-bearing mice, PMID: 21069336, PMCID: PMC3308124, doi: 10.1007/s00280-010-1505-8

⁴² Deebea N. Syed, Farrukh Afaq, Nityanand Maddodi, Jeremy J. Johnson, Sami Sarfaraz, Adeel Ahmad, Vijayaradhi Setaluri, and Hasan Mukhtar: Inhibition of human melanoma cell growth by dietary flavonoid fisetin is associated with disruption of Wnt/ β -catenin signaling and decreased Mitf levels, PMID: 21346776, PMCID: PMC3166244, doi: 10.1038/jid.2011.6

⁴³ Fisetin Benefits: Dosages and How to Take It, <https://thenutritioninsider.com/wellness/fisetin-benefits/>

cancéreuses et augmenter leur sensibilité à la chimiothérapie⁴⁴. Des publications scientifiques ont révélé que l'extrait de feuille d'*Hibiscus sabdariffa* inhibe la migration et l'invasion des cellules cancéreuses de la prostate humaine, régule négativement le PI3K/Akt et réduit l'expression de MMP-9 dans les cellules LNCaP. Cet extrait riche en anthocyanes conduit à l'arrêt du cycle cellulaire G1/G0 dans les cellules LNCaP et PC-3 du cancer de la prostate.⁴⁵ Le Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires a établi une dose journalière admissible de 2,5 mg/kg par jour pour les anthocyanes provenant des extraits de peau de raisin, mais pas pour les anthocyanes en général. Suite à une demande de la Commission européenne auprès de l'Autorité européenne de sécurité des aliments, le groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments a été invité à fournir un avis scientifique réévaluant la sécurité des anthocyanes. Le groupe a conclu que la base de données toxicologiques actuellement disponible était inadéquate pour établir une dose journalière numériquement acceptable pour les anthocyanes.⁴⁶

Le Diindolylméthane (DIM) a montré des propriétés anticancéreuses, en particulier dans les tumeurs d'origine hormonale.⁴⁷ C'est devenu très courant dans les traitements alternatifs de ces formes de cancer. Une publication scientifique faite par un groupe de chercheurs, William Weiben Zhang, Zhenqing Feng, et Steven A. Narod, dans le JOURNAL OF BIOMEDICAL RESEARCH intitulé « Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia » développe les multiples effets thérapeutiques et préventifs du 3,3' -diindolylméthane (DIM) sur les cancers, y compris le cancer de la prostate et la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade. Nous en présentons une quintessence ci-dessous.

⁴⁴ Bo-Wen Lin, Cheng-Chen Gong, Hai-Fei Song, and Ying-Yu Cui: Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer, PMID: 27646173, PMCID: PMC5429338, doi: 10.1111/bph.13627

⁴⁵ Chun-Tang Chiu, Jing-Hsien Chen, Fen-Pi Chou, and Hui-Hsuan Lin: *Hibiscus sabdariffa* Leaf Extract Inhibits Human Prostate Cancer Cell Invasion via Down-Regulation of Akt/NF-κB/MMP-9 Pathway, PMID: 26115086, PMCID: PMC4516987, doi: 10.3390/nu7075065

⁴⁶ Taylor C Wallace, Department of Nutrition and Food Studies, George Mason University, Fairfax, VA, M Monica Giusti, Department of Food Science and Technology, The Ohio State University, Columbus, OH: Anthocyanins, PMID: 26374184, PMCID: PMC4561837, doi: 10.3945/an.115.009233

⁴⁷ Dr. Kevin Connors : DIM – a must for hormonally driven tumors, September 30, 2019 <https://www.cancertutor.com/dim-a-must-for-hormonally-driven-tumors/>

La consommation de fruits et de légumes a été associée à un risque réduit de certains types de cancers^{48,49}. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les composants alimentaires des légumes crucifères ont des effets inhibiteurs sur les cancers humains par le biais de multiples mécanismes, suggérant qu'ils pourraient servir d'agents chimio-préventifs^{50,51,52,53}. En effet, le DIM est un métabolite de l'indole-3-carbinol (I3C), un composant important des légumes crucifères de la famille des Brassica, tels que le brocoli et les choux de Bruxelles. Selon plusieurs études épidémiologiques, la consommation élevée de ces légumes est associée à une réduction des risques du développement de divers cancers. L'I3C et le DIM sont capables d'inhiber la croissance de diverses cellules cancéreuses *in vitro* ainsi qu'*in vivo* incluant le cancer de la prostate, le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes. Le DIM inhibe la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques AD (LNCaP) qui est stimulée préalablement par la dihydrotestostérone (DHT). De plus, le DIM induit l'apoptose cellulaire et inhibe la croissance des tumeurs de la prostate *in vivo*. Dans ce même contexte, des études antérieures ont montré que le DIM et les ring-DIMs diminuent l'expression génique des récepteurs aux androgènes (AR), réduisent les taux de protéine AR et l'expression de l'antigène prostatique spécifique (PSA) médiée par l'AR.⁵⁴

Des études *in vitro* ont montré que le DIM a des activités antiprolifératives et anticancéreuses dans diverses cellules cancéreuses, notamment les cancers de la prostate,

⁴⁸ Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12:665–8.

⁴⁹ Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2003; 107:1001–11.

⁵⁰ Kandala PK, Srivastava SK. DIMming ovarian cancer growth. *Curr Drug Targets.* 2012;13:1869–75. DOI: 10.2174/138945012804545650

⁵¹ Shin JA, Shim JH, Choi ES, Leem DH, Kwon KH, Lee SO, et al. Chemopreventive effects of synthetic C-substituted diindolylmethanes originating from cruciferous vegetables in human oral cancer cells. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20:417–25. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834473c3

⁵² Bradlow HL. Indole-3-carbinol as a chemoprotective agent in breast and prostate cancer. *In Vivo.* 2008; 22:441–46. PMID: 18712169

⁵³ Li Y, Li X, Sarkar FH. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis. *J Nutr.* 2003; 133:1011–9.

⁵⁴ Hossam Draz (2019). Diindolylmethane (DIM) and Ring-Substituted Halogenated Derivatives of DIM (Ring-DIMS): Their Role in Prostate Cancer Prevention Thèse. Québec, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique, Doctorat en biologie, 195 p.

du sein, de l'endomètre, colorectal et pancréatique^{55, 56} et les cellules leucémiques⁵⁷. Le DIM inhibe la prolifération des cellules LNCaP du cancer de la prostate humaine dépendantes des androgènes avec 70 % de croissance en moins en culture et réduit les niveaux de protéines sécrétées de l'antigène prostatique spécifique (PSA) induits par la dihydrotestostérone (DHT)⁵⁸. Cette activité antiproliférative du DIM se retrouve dans les cellules cancéreuses de la prostate, notamment les lignées cellulaires LNCaP, DU145, PC-3 et C4-2B. In vivo, le DIM s'est avéré être un puissant agent chimiopréventif pour les cancers hormono-dépendants en l'occurrence les cancers du sein et de la prostate.

Les résultats de divers groupes de recherche ont révélé, comme nous l'avons déjà dit plus haut, que le DIM induit l'apoptose cellulaire^{59, 60, 61}. L'apoptose est un processus biologique naturel par lequel une cellule déclenche son autodestruction en réponse à un signal.⁶² Or en général, les cellules cancéreuses sont souvent caractérisées par une résistance accrue à l'apoptose, qui est le processus physiologique normal de mort cellulaire programmée. Cela signifie que même si les cellules cancéreuses subissent des perturbations dans leur métabolisme ou d'autres mécanismes cellulaires, elles sont souvent capables de survivre en contournant la voie apoptotique normale. C'est l'une des principales raisons pour lesquelles les cellules cancéreuses peuvent proliférer de manière incontrôlée et éviter les signaux de mort cellulaire normaux. Or plusieurs publications

⁵⁵ anerjee S, Wang Z, Kong D, Sarkar FH. 3,3'-diindolylmethane enhances chemosensitivity of multiple chemotherapeutic agents in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2009;69:5592–600.

⁵⁶ Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol* 2013;24(4), 1079–87.

⁵⁷ Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle.* 2005;4:1201–15.

⁵⁸ Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1424–35.

⁵⁹ Chinnakannu K, Chen D, Li Y, Wang Z, Dou QP, Reddy GP, et al. Cell cycle-dependent effects of 3,3'-diindolylmethane on proliferation and apoptosis of prostate cancer cells. *J Cell Physiol.* 2009;219:94–99.

⁶⁰ Nachshon-kedmi M, Yannai S, Fares FA. Induction of apoptosis in human prostate cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolylmethane through the mitochondrial pathway. *Br J Cancer.* 2004;91:1358–63.

⁶¹ Choi KH, Kim HK, Kim JH, Choi ES, Shin JA, Lee SO, et al. The p38 MAPK pathway is critical for 5,5'-dibromodiindolylmethane - induced apoptosis to prevent oral squamous carcinoma cells. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19:153–9.

⁶² <https://fr.wikipedia.org/wiki/Apoptose>

dans des journaux scientifiques de grandes renommées soutiennent que le DIM améliore la mort apoptotique des cellules cancéreuses de plusieurs types de cancer.^{63, 64, 65, 66}

Plusieurs publications affirment que le DIM a une activité anti-inflammatoire. L'inflammation récurrente ou chronique a été impliquée dans le développement de divers
 5 cancers humains^{67, 68}. L'inflammation favorise la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, inhibe l'apoptose et induit des dommages à l'ADN, augmentant le risque de développer un cancer^{69, 70}. Or de nombreux articles rapportent également un effet anti-angiogénique du DIM^{71, 72, 73, 74}. On estime que 20 % des cancers chez l'adulte sont attribuables à des
 10 inflammatoires chroniques causées par des agents infectieux, des maladies inflammatoires chroniques non infectieuses et/ou d'autres facteurs environnementaux. Ces résultats montrent que le DIM exerce des effets anti-inflammatoires et chimiopréventifs qui peuvent être liés à sa propriété antitumorale.

⁶³ Rahman KM, Banejee S, Ahmad A, Wang Z, Kong D, Sakr WA. 3,3'-Diindolylmethane enhances taxotere-induced apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through surviving down-regulation. *Cancer Res.* 2009; 69:4468–75.

⁶⁴ Bhuiyan MM, Li Y, Banerjee S, Ahmed F, Wang Z, Ali S, Sarkar FH. Down-regulation of androgen receptor by 3,3' diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in both hormone-sensitive LNCaP and insensitive C4-2B prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006 ; 66 : 10064–72.

⁶⁵ Chen D, Banerjee S, Cui QC, Kong D, Sarkar FH, Dou QP. Activation of AMP-activated protein kinase by 3,3'-Diindolylmethane (DIM) is associated with human prostate cancer cell death in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e47186.

⁶⁶ Moiseeva EP, Almeida GM, Jones GD, Manson MM. Extended treatment with physiologic concentrations of dietary phytochemicals results in altered gene expression, reduced growth, and apoptosis of cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:3071–9.

⁶⁷ Ahmad A, Biersack B, Li Y, Kong D, Bao B, Schobert R, et al. Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF-κB signaling by indole compounds and their derivatives: mechanistic details and biological implications for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(7), 1002–13.

⁶⁸ Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, Nishio K, Isotani S, Muto S, Hama T, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate.* 2010; 70: 1127–33.

⁶⁹ Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology.* 2012; 60: 199–215.

⁷⁰ Kazma R, Mefford JA, Cheng I, Plummer SJ, Levin AM, Rybicki BA, et al. Association of the innate immunity and inflammation pathway with advanced prostate cancer risk. *PLoS One.* 2012; 7: e51680

⁷¹ Chang X, Tou JC, Hong C, Kim HA, Riby JE, Firestone GL, et al. 3,3' diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis.* 2005; 26: 771–8.

⁷² Kunimasa K, Kobayashi T, Kali K, Ohta T. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3' diindolylmethane and associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J Nutr.* 2010; 140: 1–6.

⁷³ Chang X, Firestone GL, Bjeldanes LF. Inhibition of growth factor-induced Ras signaling in vascular endothelial cells and angiogenesis by 3,3' diindolylmethane. *Carcinogenesis.* 2006; 27: 541–50.

⁷⁴ Kunimasa K, Kobayashi T, Sugiyama S, Kaji K, Ohta T. Indole-3-carbinol suppresses tumor-induced angiogenesis by inhibiting tube formation and inducing apoptosis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008; 72: 2243–6.

Le DIM stimule la réponse antioxydante. Le DIM a d'excellentes propriétés chimiopréventives contre la carcinogenèse en régulant le statut redox des cellules pendant le stress oxydatif⁷⁵. Quelques articles ont également rapporté d'autres propriétés anticancérigènes du DIM, notamment la modulation épigénétique, les effets antiviraux, antibactériens et la méthylation de l'ADN. Dans un modèle de culture de cellules tumorales, le DIM diminue les propriétés invasives des cellules tumorales et ces propriétés ont été associées à la réduction des MMP-1 et MMP-12 (métalloprotéinases matricielles)⁷⁶.

Il est vraiment à noter que les effets thérapeutiques et préventifs du DIM sur le cancer de la prostate et son précurseur sont avérés. En utilisant des cellules cancéreuses de la prostate, notamment LNCaP, PC-3, DU145 et C4-2B, des études ont montré que le DIM avait des propriétés anticancers de la prostate impliquant l'apoptose^{77, 78, 79}, antiprolifération⁸⁰, anti-angiogenèse^{81, 82}, arrêt du cycle cellulaire ou activité anti-inflammatoire^{83, 84}.

Le DIM pris à des doses appropriées est généralement considéré comme non toxique et sans effet secondaire notoire. Composé phytochimique issu de légumes naturels, le DIM est devenu l'un des agents les plus prometteurs dans le domaine de la chimioprévention du cancer compte-tenu de ses multiples propriétés anticancéreuses.

⁷⁵ Acharya Z, Das I, Singh S, Saha T. Chemopreventive properties of indole-3-carbinol, diindolylmethane and other constituents of cardamom against cardinogenesis. *Recent Pat food Nutr Agric*. 2010; 2: 166–77.

⁷⁶ Ribaux P, Irion O, Cohen M. An active product of cruciferous vegetables, 3,3'-diindolylmethane, inhibits invasive properties of extravillous cytotrophoblastic cells. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33: 133–7.

⁷⁷ Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*. 2005; 4: 1201–15.

⁷⁸ Cho HJ, Park SY, Kim EJ, Kim JK, Park JH. 3,3'-Diindolylmethane inhibits prostate cancer development in the transgenic adenocarcinoma mouse prostate model. *Mol Carcinog*. 2011; 50: 100–12.

⁷⁹ Nachshon-kedmi M, Yannai S, Fares FA. Induction of apoptosis in human prostate cancer cell line, PC3, by 3,3'-diindolylmethane through the mitochondrial pathway. *Br J Cancer*. 2004; 91: 1358–63.

⁸⁰ Garikapaty VP, Ashok BT, Tadi K, Mittelman A, Tiwari RK. Synthetic dimer of indole-3-carbinol: second generation diet derived anti-cancer agent in hormone sensitive prostate cancer. *Prostate*. 2006; 66: 453–62.

⁸¹ Kunimasa K, Kobayashi T, Kali K, Ohta T. Antiangiogenic effects of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane and associated with their differential regulation of ERK1/2 and Akt in tube-forming HUVEC. *J Nutr*. 2010; 140: 1–6.

⁸² Chang X, Firestone GL, Bjeldanes LF. Inhibition of growth factor-induced Ras signaling in vascular endothelial cells and angiogenesis by 3,3'-diindolylmethane. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 541–50.

⁸³ Leung YK, Lam HM, Wu S, Song D, Levin L, Cheng L, et al. Estrogen receptor beta2 and beta5 and associated with poor prognosis in prostate cancer, and promote cancer cell migration and invasion. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17: 675–89.

⁸⁴ Hsu JC, Zhang J, Dev A, Wing A, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibition of androgen receptor expression and downregulation of androgen responsiveness in human prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 1896–904.

^{85, 86, 87, 88}. La dose quotidienne généralement recommandée de DIM varie de 100 à 200 mg. Des doses élevées de DIM, dépassant 300 mg par jour, peuvent provoquer des effets secondaires légers.⁸⁹

La vitamine D, plus précisément le cholécalciférol ou vitamine D3, a fait l'objet de
5 plusieurs recherches sur son rôle potentiel dans la santé de la prostate. Les conclusions suggèrent une corrélation entre les niveaux de vitamine D et le risque, l'agressivité et la mortalité du cancer de la prostate. Une carence en vitamine D augmente le risque de cancer de la prostate.

Plusieurs publications attestent que les hommes ayant de faibles niveaux de vitamine
10 D ont un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate, et suggèrent que des niveaux plus élevés de vitamine D pourraient être associés à des formes moins agressives de cancer de la prostate. Cela indique un rôle protecteur potentiel de la vitamine D contre un cancer plus agressif de la prostate. Une méta-analyse a révélé que des niveaux plus élevés de 25-hydroxyvitamine D (un marqueur du statut en vitamine D) étaient associés
15 à une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate.⁹⁰

Les preuves épidémiologiques suggèrent une relation inverse entre le cancer de la prostate et les taux sériques de vitamine D. Le cholécalciférol (vitamine D3), inhibe la croissance dépendante et indépendante de l'ancrage, induit une différenciation en diminuant l'expression de la vimentine avec une diminution concomitante de la
20 motilité/chimiotaxie, diminue l'activité des MMP-9 et MMP-2 avec diminution concomitante de l'invasion, et exerce ses effets en régulant positivement le récepteur de

⁸⁵ William Weiben Zhang, Zhenqing Feng, and Steven A. Narod : Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia, doi: 10.7555/JBR.28.20140008

⁸⁶ Nachshon-Kedmi M. et al., Therapeutic activity of 3,3'-di-indolylmethane on prostate cancer in an in vivo model, Prostate, 2004 Oct 1, 61(2): 153-60.

⁸⁷ Le H.T. et al., Plant derived 3,3'-di-indolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells, J. Biol. Chem., 2003 Mar 27.

⁸⁸ Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. J Biol Chem. 2003; 278: 21136-44.

⁸⁹ Gregory A. Reed, Jean M. Sunega, Debra K. Sullivan, John C. Gray, Matthew S. Mayo, James A. Crowell, and Aryeh Hurwitz : Single-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Absorption-Enhanced 3, 3'-Diindolylmethane in Healthy Subjects, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0520
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602858/>

⁹⁰ Y-R Lou, S Qiao, R Talonpoika, H Syväälä, P Tuohimaa: The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer, PMID: 15663995, DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.007

la vitamine D (VDR), le récepteur alpha du rétinoïde X (RXR-alpha) et le récepteur des androgènes (AR) de manière dose-dépendante. De plus, les cellules cancéreuses de la prostate RWPE2-W99, similaires aux cellules RWPE-1 (Tokar et Webber. Clin Exp Metast 2005 ; 22 : 265-73), expriment de manière constitutive l'enzyme 25-hydroxylase 5 CYP27A1 qui est nettement régulée positivement par le cholécalciférol. Le cholécalciférol a des effets similaires à ceux du calcitriol sur la croissance, l'activité MMP et le VDR. La capacité du CYP27A1 à catalyser la conversion du cholécalciférol en 25(OH)D(3) et du 25(OH)D(3) en calcitriol a été rapportée.⁹¹

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est une forme plus courante de 10 symptômes des voies urinaires inférieures (TUBA). L'HBP est due à la croissance excessive des cellules stromales et épithéliales de la prostate. Cinquante pour cent des hommes de plus de 50 ans souffriront de cette maladie, et il est probable que 90 % des hommes de 80 ans auront une hypertrophie de la prostate. La prévalence de la carence en vitamine D dans la population urologique masculine peut représenter un lien entre 15 l'HBP et la vitamine D.

Les données suggèrent que la vitamine D a un effet inhibiteur sur la voie RhoA/ROCK, ainsi que sur l'expression de la cyclooxygénase-2 et la production de prostaglandine E2 dans les cellules stromales de l'HBP. L'augmentation de l'apport en vitamine D provenant de l'alimentation et des suppléments a montré une corrélation avec 20 une diminution de la prévalence de l'HBP. Il a été démontré que des ingestions de la vitamine D allant jusqu'à 6 000 UI/jour diminuent le volume de la prostate chez les patients atteints d'HBP. Des essais précliniques ont montré que la vitamine D diminue la prolifération des cellules d'HBP et de la prostate. Parmi toutes les études, il n'y a eu aucun effet secondaire ou implication négative lié à un apport accru en vitamine D.⁹² 25 Prise à des doses appropriées, la vitamine D3 est généralement considérée comme sûre, sans

⁹¹ Erik J Tokar, Mukta M Webber: Cholecalciferol (vitamin D3) inhibits growth and invasion by up-regulating nuclear receptors and 25-hydroxylase (CYP27A1) in human prostate cancer cells, PMID: 16158255, DOI: 10.1007/s10585-005-8393-z

⁹² Geovanni Espinosa, Ralph Esposito, Amir Kazzazi, Bob Djavan: Vitamin D and benign prostatic hyperplasia -- a review, PMID: 23930605

danger et sans effet secondaire notoire. La limite supérieure de sécurité pour l'apport en vitamine D3 est de 4 000 UI/jour pour les adultes.⁹³

Il existe des preuves que le sélénium, en particulier sous forme de chélate de sélénium, contribue valablement à la santé de la prostate. Plusieurs études ont montré
5 que le sélénium pourrait jouer un rôle protecteur contre le développement et la progression du cancer de la prostate. Une méta-analyse de divers résultats de recherches a indiqué que le sélénium a un rôle protecteur contre le développement du cancer de la prostate et sa progression vers des stades avancés^{94,95}. Prise à des doses appropriées, le chélate de sélénium est généralement considéré comme sûr, sans danger et sans effet
10 secondaire notoire. La dose limite supérieure de sécurité pour le sélénium est de 400 microgrammes par jour chez l'adulte. Tout ce qui dépasse ce chiffre est considéré comme un surdosage.⁹⁶

Le chélate de manganèse est une forme de manganèse qui est liée à des acides aminés ou à d'autres molécules pour faciliter son absorption par le corps. Le manganèse est un
15 oligo-élément essentiel qui joue un rôle dans de nombreuses fonctions corporelles, y compris la santé de la prostate. Prise à des doses appropriées, le chélate de manganèse est généralement considéré comme sûr, sans danger et sans effet secondaire notoire. La dose limite supérieure de sécurité pour le manganèse est de 11 mg par jour chez l'adulte.⁹⁷

Il convient de préciser que malgré la multitude des extraits de plantes et de fruits mis
20 ensembles dans le présent complément alimentaire, il n'y a pas d'interaction néfaste entre les différents composés, mais au contraire, leurs effets mutualisent dans un renforcement des

⁹³ U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of health : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Consumer/>

⁹⁴ Kourosh Sayehmiri, Milad Azami, Younes Mohammadi, Ali Soleymani, and Zainab Tardeh: The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis, PMID: 29936712, PMCID: PMC6103565, doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1431

⁹⁵ Zhen-yu Song, Qiuming Yao, Zhiyuan Zhuo, Zhe Ma, and Gang Chen: Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis, PMID: 30352424, PMCID: PMC6240137, doi: 10.1530/EC-18-0283

⁹⁶ U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of health : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-Consumer/>

⁹⁷ U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of health : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Manganese-Consumer/>

diverses portées thérapeutiques de chacun d'eux, les uns favorisant l'absorption et l'impact des autres. Leurs effets conjugués sont plutôt bénéfiques.

En référence aux explications précédentes et à titre d'exemple de formulation, chaque comprimé ou gélule du complément alimentaire pour la santé de la prostate de

5 l'invention est composé de :

- 250 mg d'extrait du prunier d'Afrique convenablement titré en Beta Sitostérol, titre compris entre 70% et 98%
- 60 mg de DIM (DI-Indolyl Méthane)
- 300 IU (7.5 mcg) de Vitamine D3 (Cholécalciférol)
- 10 – 40 mg d'extrait de curcuma (min 95% curcumine)
- 50 mg d'extrait d'oignons (50% de kaempférol et 50% de quercétine)
- 10 mg d'extrait de fraise titré entre 70% et 98% de fisétine
- 12 mg d'extrait d'hibiscus sabdariffa (50% de feuilles et 50% de fleurs)
- 5 mg d'extrait de persil titré entre 70% et 98% d'apigénine
- 15 – 2 mg d'extrait de coque d'arachide titré entre 70% et 98% de lutéoline
- 25 mcg de chélate de Sélénium
- 1 mg de chélate de Manganèse
- L'homme de l'art pourra ajouter une proportion appropriée d'excipients tel que le dioxyde de silice et le stéarate de magnésium ou tout autre ayant
- 20 des caractéristiques similaires pour produire des gélules ou comprimés de 500 mg contenant les 430 mg des nutriments ci-dessus listés.

Cet exemple de formulation est approprié à une prise quotidienne de 2 gélules pour une meilleure efficacité.

« Le titrage en molécules actives de chacun des nutriments devra être
25 minutieusement contrôlé par HPLC (chromatographie en phase liquide haute performance) ou par tout autre équipement de laboratoire approprié.

L'homme de l'art s'assurera de la conformité des nutriments sur le plan microbiologique. En plus, il devra veiller à ce que tous les nutriments qu'il utilise soient non-OGM, sans allergène, et respectent les doses seuils de sécurité en métaux lourds
30 (plomb, mercure, arsenic, Chrome, etc).

L'homme de l'art saura bien calculer les proportions d'extraits des plantes et d'extraits des matières sèches en fonction de leurs titres en molécules actives de manière à produire des comprimés ou des gélules offrant les meilleures garanties de qualité, de sécurité, de formulation, d'homogénéité, d'uniformité, de conformité, d'activité, et de
5 stabilité. La fabrication devra se faire dans un espace adapté et réservé à l'exécution et au contrôle des préparations remplissant les conditions de Bonnes Pratiques de Préparations conformément aux normes. Par ailleurs, il saura modifier la formulation en cas de besoin en vue de se conformer aux exigences réglementaires et normatives en vigueur au moment de la fabrication. »⁹⁸

10

⁹⁸ Fanseu Sylvestre, Complément alimentaire pour la santé des yeux, mémoire de demande de brevet déposé le 26 Octobre 2022

REVENDICATIONS

1. Complément alimentaire pour la santé de la prostate composé d'extrait du prunier d'Afrique, d'extrait de curcuma, d'extrait d'oignon, d'extrait de fraise, d'extrait d'hibiscus sabdariffa, d'extrait de persil, d'extrait de coque d'arachide, ainsi que du DIM (DI-Indolyl Méthane), de la Vitamine D3 (Cholécalciférol), du Chélate de Sélénium, du Chélate de Manganèse ;
2. Complément alimentaire selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il contient du Beta sitostérol, de la curcumine, du kaempférol, de la quercétine, de la fisétine, de l'anthocyanine, de l'apigénine et de la lutéoline ;
3. Complément alimentaire selon toutes les revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est un comprimé ou une gélule susceptible d'être administré comme pharmacothérapie d'appoint sûre et efficace pour prévenir et aider au traitement du cancer de la prostate, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la prostatite, et de la tumeur bénigne de la prostate ;
4. Complément alimentaire selon toutes les revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est sans danger et sans effet secondaire notoire lorsqu'il est consommé à des doses de 2 gélules de 500 mg chacun par jour, soit 1000 mg au total par jour.

ABREGE DESCRIPTIF

La présente invention concerne un complément alimentaire pour la santé de la prostate. Concentré de nutriments se présentant sous forme de comprimé ou de gélule, il est composé d'extrait du prunier d'Afrique, d'extrait de curcuma, d'extrait d'oignon, d'extrait de fraise, d'extrait d'hibiscus sabdariffa, d'extrait de persil, d'extrait de coque d'arachide, ainsi que du DIM (DI-Indolyl Méthane), de la Vitamine D3 (Cholécalciférol), du Chélate de Sélénium, du Chélate de Manganèse, et d'autres ingrédients naturels ayant des caractéristiques appropriées. Ce complément alimentaire est très efficace et susceptible d'être administré comme pharmacothérapie d'appoint sûre pour prévenir et aider au traitement du cancer de la prostate, de l'hypertrophie bénigne de la prostate, de la prostatite, et de la tumeur bénigne de la prostate. Conjuguant entre autres les effets du Beta sitostérol, de la curcumine, du kaempférol, de la quercétine, de la fisétine, de l'anthocyanine, de l'apigénine et de la lutéoline qu'il contient, il est sans danger et sans effet secondaire notoire lorsqu'il est consommé à des doses appropriées.