

Année universitaire 2013-2014

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte CAILLY

née le 3 septembre 1987 à Villingen-Schwenningen (Allemagne)

soutenue publiquement le 12 décembre 2013

**Prise en charge à l'officine des douleurs articulaires
chroniques par la phytothérapie**

JURY :

**Président : Monsieur Alain JARDEL
Directrice : Madame Séverine DERBRE
Membres : Madame Brigitte PECH
Monsieur Guy SCHWOOB**



Année universitaire 2013-2014

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte CAILLY

née le 3 septembre 1987 à Villingen-Schwenningen (Allemagne)

soutenue publiquement le 12 décembre 2013

**Prise en charge à l'officine des douleurs articulaires
chroniques par la phytothérapie**

JURY :

Président : Monsieur Alain JARDEL
Directrice : Madame Séverine DERBRE
Membres : Madame Brigitte PECH
Monsieur Guy SCHWOOB



Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

| | <i>Disciplines</i> |
|---------------------|---|
| BENOIT Jean-Pierre | Pharmacotechnie - Biopharmacie |
| DUVAL Olivier | Chimie Thérapeutique |
| JARDEL Alain | Physiologie |
| LAGARCE Frédéric | Pharmacotechnie-Biopharmacie |
| MARCHAIS Véronique | Bactériologie - Virologie |
| PASSIRANI Catherine | Chimie générale – Chimie analytique |
| RICHOMME Pascal | Pharmacognosie |
| ROBERT Raymond | Parasitologie et Mycologie médicale |
| SAULNIER Patrick | Biophysique pharmaceutique et biostatistiques |
| SERAPHIN Denis | Chimie Organique |
| VENIER Marie-Claire | Pharmacotechnie - Biopharmacie |

PAST

| | <i>Disciplines</i> |
|---------------|---------------------------|
| BRUNA Étienne | Industrie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | <i>Disciplines</i> |
|--------------------|--|
| ANNAIX Véronique | Biochimie Générale et Clinique |
| BAGLIN Isabelle | Pharmaco - Chimie |
| BASTIAT Guillaume | Biophysique – biostatistiques -Rhéologie |
| BENOIT Jacqueline | Pharmacologie et Pharmacocinétique |
| CLERE Nicolas | Physiologie - Pharmacologie |
| CORVEZ Pol | Communication - Sémiologie |
| DERBRÉ Séverine | Pharmacognosie- |
| ÉVEILLARD Matthieu | Bactériologie - Virologie |
| FAURE Sébastien | Pharmacologie Physiologie |
| FLEURY Maxime | Immunologie |
| GUILLET David | Chimie Analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

HELESBEUX Jean-Jacques

Chimie Organique

LANDREAU Anne

Botanique

LARCHER Gérard

Biochimie

MALLET Marie-Sabine

Chimie Analytique et Bromatologie

MAROT Agnès

Parasitologie et Mycologie médicale

PECH Brigitte

Pharmacotechnie

ROGER Émilie

Pharmacotechnie

SCHINKOVITZ Andréas

Pharmacognosie

TRICAUD Anne

Biologie Cellulaire

A.H.U.

Disciplines

SPIESSER-ROBELET Laurence

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)***

Disciplines

GENARD Nicole

Anglais

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***

Disciplines

DESHAYES Caroline

Bactériologie

PACE Stéphanie

Biophysique - Biostatistiques

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée, Charlotte CAILLY, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document, publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples,

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Alain JARDEL, Professeur de physiologie à la faculté d'Angers,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous avez été la première personne à relire le début de mon travail. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité.

A ma directrice de thèse, Docteur Séverine DERBRE, Maître de conférences en pharmacologie à la faculté d'Angers,

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail ; vos conseils, votre disponibilité et votre rigueur m'ont été d'une grande aide au cours de la rédaction de cette thèse.

Au membre du jury, Docteur Brigitte PECH, Maître de conférences en pharmacotechnie à la faculté d'Angers,

Votre gentillesse, votre disponibilité et votre soutien tout au long de ces années ne seront jamais oubliés.

Au membre du jury, Docteur Guy SCHWOOB, Pharmacien d'officine à Angers, Membre du conseil de l'ordre des Pharmaciens,

*Les trois mois passés à vos côtés ainsi qu'avec votre équipe, **Anne, Martine, Linda et Anne-Laure** ont changé ma vision de notre profession. Vous m'avez « cocooné » et épaulé quand j'en ai eu le plus besoin, vous m'avez également accordé votre confiance. Pour tout cela, un grand merci.*

A mes maîtres de stage et à « mes pharmacies d'été »

Mr François et Mme Sylvie JEAN, Mr Thierry HARDOUIN, Pharmaciens d'officine à Avrillé, ainsi que leur équipe, **Aurélie, Amélie**

J'ai eu le plaisir d'effectuer mes premiers stages à vos côtés. Merci de m'avoir donné goût à votre métier.

Mr Jean-Pierre TROUSSELLE, Pharmacien d'officine à Angers, et toute son équipe, **Nicolas, Blandine, Emma, Cynthia, Virginie et John**

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et pour votre confiance durant mon stage de pratique professionnelle au sein de votre officine. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Mme Pascaline BIENVENU, Pharmacien d'officine à Angers, et sa grande équipe, **Stéphanie brune et rousse, Justine, Martine et Maud**

Merci pour votre accueil toujours aussi chaleureux, vos conseils, votre générosité. Je vous remercie du fond du cœur.

A ma Mamounette,

Cette thèse au sujet si particulier t'est dédiée. Ce travail, c'est un peu de toi. Je ne serais pas devenue la personne que je suis aujourd'hui sans toi. Ton soutien, ta patience, tes encouragements, ton recul, tes conseils et ton amour m'ont portée jusqu'ici. Je t'en serai pour toujours reconnaissante.

A mon Papi,

Ta petite-fille est Pharmacien ! Merci pour tes encouragements, ta confiance sans faille, ton amour et ton écoute au cours de toutes ces années. Nos discussions autour d'un bon repas resteront à jamais gravées en moi.

A Abel,

Pour ces jolies années passées ensemble et pour les adultes que nous sommes devenus aujourd'hui, même si nos chemins se séparent.

A Papa, à Amélie,

Pour votre soutien et pour nos nombreuses discussions autour de la Pharmacie. Un grand merci à vous.

A mes frères, Paulo et Mathieu,

Merci pour vos encouragements tout au long des épreuves traversées et pour votre tendresse envers votre grande sœur. Une complicité évidente nous unit malgré la distance. Je serai toujours là pour vous.

A ma petite sœur, Louise,

J'écris ces dernières lignes en te berçant et te câlinant...

A Jean-François,

Un grand merci pour toutes ces années passées à nos côtés, pour ton soutien, tes conseils, tes encouragements dans les coups durs et pour nos moments de joie partagée. J'en suis arrivée là aussi grâce à toi, tu es pour toujours dans mon cœur.

A Charlène,

Pour avoir passé nos plus belles années pharma ensemble, pour tous nos inoubliables souvenirs, pour cette complicité si évidente et pour construire la suite !

A ma D,

Pour tous ces moments de « coloc », pour tous ces thés à refaire le monde, pour notre complicité qui ne demandait qu'à grandir et pour aujourd'hui notre belle amitié !

A Popo et Juju,

Pour toutes ces années passées ensemble sur les bancs de la fac en cours et en TP... Aux épreuves traversées, aux doutes, aux nuits blanches, festives ou laborieuses, à nos joies partagées, à nos succès aussi ... des moments qu'on n'oubliera jamais.

A Matthieu,

Pour ta gentillesse, ton écoute, tes conseils. Tu as toujours été là, pour les fous-rires comme pour les épreuves à traverser. Une amitié très précieuse.

A Caro, Joubi et Eve-Anne,

*A nos soirées pharma du début puis à nos soirées nanas, que de bons moments.
Merci pour votre présence, votre bonne humeur et vos conseils.*

A Sandra, Elodie, Solène, Julie, Amélie et Anne-Laure,

Un immense merci pour m'avoir accueillie parmi vous pour cette dernière année. A nos soirées filles, à une complicité évidente qui s'est tissée entre nous, à votre écoute en toutes circonstances ... Des amitiés naissantes qui ne demandent qu'à grandir malgré les kilomètres qui nous séparent désormais...

A Vincent, Teddy, Alex, Elise, Camille, Clément, Marie, Bénito, Pédro, Zilou, Nono, Manon, Erwann et Eléonore,

Pour ces belles années pharma passées à vos côtés, à nos soirées, à leurs lendemains parfois/souvent embrumés, pour toutes ces heures sur les bancs de la fac et à la BU, pour tous ces bons moments. Nos retrouvailles sont toujours trop courtes mais toujours aussi intenses ! Promo 2007 !!

A Marion, Claire, Ben et Morgane,

Pour notre amitié si forte qui a su traverser le temps. La distance ne nous permet pas de nous voir souvent mais les retrouvailles sont toujours une évidence !

A ma Rachou, Ben et Yo,

Merci pour tous ces week-ends sportifs et pour nos « troisièmes mi-temps ».

Merci pour vos encouragements, depuis le banc de touche ou d'ailleurs, merci pour votre présence et vos conseils en toutes circonstances.

A ma team Handball, Bélaïd, Isa, Imène, Souki, Popo, Banbance, Khadija, Fleur, Monika, Elise, Margaux, Fred,

Pour toutes ces soirées et week-ends passés ensemble sur un terrain ou en dehors, pour tous ces kilomètres parcourus en mini-bus, pour votre soutien tant sur un plan personnel que professionnel, pour tout cela un grand merci !

*Un remerciement particulier à **ma Maman** pour sa relecture.*

*Un remerciement spécial à **ma Sosso** pour son aide immense de mise en page, je n'y serai jamais parvenue sans toi et à **Amélie** pour son aide bibliographique !!*

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Listes des tableaux | 6 |
| Liste des figures | 6 |
| Liste des photos | 6 |
| Liste des planches | 7 |
| ABREVIATIONS | 8 |
| Partie 1 : Douleurs articulaires chroniques | 12 |
| 1. Définition de la douleur | 12 |
| 1.1 Différence entre arthrose et arthrite | 12 |
| 1.1.1 Arthrose | 12 |
| 1.1.1.1 Définition | 12 |
| 1.1.1.2 Signes cliniques | 13 |
| 1.1.1.3 Signes généraux | 13 |
| 1.1.1.4 Analyse du liquide synovial | 13 |
| 1.1.1.5 Topographie des atteintes | 13 |
| 1.1.1.6 Signes radiologiques | 13 |
| 1.1.1.7 Epidémiologie | 14 |
| 1.1.1.8 Facteurs de risques | 14 |
| 1.1.2 Arthrite | 15 |
| 1.1.2.1 Définition | 15 |
| 1.1.2.2 Signes cliniques | 15 |
| 1.1.2.3 Signes généraux | 15 |
| 1.1.2.4 Analyse du liquide synovial | 15 |
| 1.1.2.5 Topographie des atteintes | 15 |
| 1.1.2.6 Signes radiologiques | 16 |
| 1.1.3 Tableau comparatif | 17 |
| 1.2 Mécanisme de transmission du message douloureux " | 19 |
| 1.3 Paliers de l'OMS | 24 |
| 1.4 Recommandations de prise en charge de la douleur | 25 |
| 1.5 Traitements antalgiques recommandés | 26 |
| 1.5.1 Paracétamol" | 26 |
| 1.5.2 Anti-arthrosiques d'action lente" | 28 |
| 1.5.3 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) | 29 |
| 1.5.4 Opiacés | 31 |
| 1.5.4.1 Structure chimique | 31 |
| 1.5.4.2 Propriétés physicochimiques | 31 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 1.5.4.3 | Classification | 31 |
| 1.5.4.4 | Mécanisme d'action | 32 |
| 1.5.4.5 | Propriétés pharmacologiques | 32 |
| 1.5.4.6 | Effets indésirables | 33 |
| 1.5.4.7 | Contre-indications | 34 |
| 1.5.4.8 | Posologies | 34 |
| 1.5.5 | Corticoïdes en injection intra-articulaire | 35 |
| 1.5.6 | Acide hyaluronique en injection intra-articulaire | 35 |
| 1.6 | Conclusion | 36 |
| Partie 2 : Prise en charge des douleurs articulaires chroniques par la phytothérapie | | 37 |
| 1. | Origine et place de la phytothérapie | 37 |
| 2. | Rappels sur les différentes formes d'administration utilisées en phytothérapie | 38 |
| 2.1 | Tisanes | 38 |
| 2.2 | Poudres et Suspension Intégrale de Plantes Fraîches (SIPF) | 39 |
| 2.3 | Extraits' | 39 |
| 3. | Phytomédicaments et compléments alimentaires | 42 |
| 3.1 | Définitions | 42 |
| 3.2 | Différences réglementaires | 43 |
| 3.2.1 | Plantes autorisées dans les phytomédicaments et dans les compléments alimentaires | 43 |
| 3.2.2 | Qualité et sécurité | 43 |
| 3.2.3 | Efficacité et choix | 44 |
| 4. | Plantes traditionnellement employées dans le traitement des douleurs articulaires chroniques utilisées par voie orale | 46 |
| 4.1 | Plantes à iridoïdes | 46 |
| 4.1.1 | Harpagophyton - <i>Harpagophytum procumbens</i> (DC) | 46 |
| 4.1.1.1 | Généralités'''' | 46 |
| 4.1.1.2 | Métabolites secondaires'' | 49 |
| 4.1.1.3 | Propriétés pharmacologiques'' | 50 |
| 4.1.1.4 | Pharmacocinétique | 53 |
| 4.1.1.5 | Posologie et mode d'administration' | 53 |
| 4.1.1.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses' | 54 |
| 4.1.1.7 | Réglementation'' | 55 |
| 4.2 | Plantes à dérivés salicylés | 56 |
| 4.2.1 | Reine des prés - <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) | 56 |
| 4.2.1.1 | Généralités'''' | 56 |
| 4.2.1.2 | Métabolites secondaires'''' | 58 |

| | | |
|---------|---|----|
| 4.2.1.2 | Pharmacocinétique | 60 |
| 4.2.1.3 | Posologie et mode d'administration' | 60 |
| 4.2.1.4 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses | 60 |
| 4.2.1.5 | Réglementation' | 61 |
| 4.2.2 | Saule - <i>Salix alba</i> (L.) | 62 |
| 4.2.2.1 | Généralités''' | 62 |
| 4.2.2.2 | Métabolites secondaires'''' | 64 |
| 4.2.2.3 | Propriétés pharmacologiques | 65 |
| 4.2.2.4 | Pharmacocinétique | 66 |
| 4.2.2.5 | Posologie et mode d'administration'' | 67 |
| 4.2.2.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses'' | 68 |
| 4.2.2.7 | Réglementation'' | 69 |
| 4.3 | Plantes à flavonoïdes | 70 |
| 4.3.1 | Cassis - <i>Ribes nigrum</i> (L.) | 70 |
| 4.3.1.1 | Généralités'''' | 70 |
| 4.3.1.2 | Métabolites secondaires'' | 72 |
| 4.3.1.3 | Propriétés pharmacologiques | 73 |
| 4.3.1.4 | Pharmacocinétique | 74 |
| 4.3.1.5 | Posologie et mode d'administration' | 74 |
| 4.3.1.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses | 74 |
| 4.3.1.7 | Réglementation | 75 |
| 4.3.2 | Frêne - <i>Fraxinus excelsior</i> (L.) | 76 |
| 4.3.2.1 | Généralités' | 76 |
| 4.3.2.2 | Métabolites secondaires' | 78 |
| 4.3.2.3 | Propriétés pharmacologiques | 78 |
| 4.3.2.4 | Pharmacocinétique | 79 |
| 4.3.2.5 | Posologie et mode d'administration | 80 |
| 4.3.2.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses' | 80 |
| 4.3.2.7 | Réglementation' | 81 |
| 4.3.3 | Ortie - <i>Urtica dioica</i> (L.) | 82 |
| 4.3.3.1 | Généralités'' | 82 |
| 4.3.3.2 | Métabolites secondaires | 84 |
| 4.3.3.3 | Propriétés pharmacologiques | 84 |
| 4.3.3.4 | Pharmacocinétique | 85 |
| 4.3.3.5 | Posologie et mode d'administration' | 86 |
| 4.3.3.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses' | 86 |
| 4.3.3.7 | Réglementation' | 87 |
| 4.4 | Plantes à acides triterpéniques pentacycliques | 88 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.4.1 | Boswellia - <i>Boswellia serrata</i> (Roxb.) | 88 |
| 4.4.1.1 | Généralités' | 88 |
| 4.4.1.2 | Métabolites secondaires' | 90 |
| 4.4.1.3 | Propriétés pharmacologiques | 91 |
| 4.4.1.4 | Pharmacocinétique' | 92 |
| 4.4.1.5 | Posologie et mode d'administration | 93 |
| 4.4.1.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses | 93 |
| 4.4.1.7 | Réglementation' | 94 |
| 5. | Plantes utilisées dans le traitement des douleurs articulaires chroniques en application locale | 95 |
| 5.1 | Plantes à capsäicinoïdes | 95 |
| 5.1.1 | Piment - <i>Capsicum annuum</i> et <i>Capsicum frutescens</i> (L.) | 95 |
| 5.1.1.1 | Généralités'' | 95 |
| 5.1.1.2 | Métabolites secondaires'''''' | 98 |
| 5.1.1.3 | Propriétés pharmacologiques' | 99 |
| 5.1.1.4 | Pharmacocinétique | 100 |
| 5.1.1.5 | Posologie et mode d'administration | 100 |
| 5.1.1.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses | 101 |
| 5.1.1.7 | Réglementation | 102 |
| 5.2 | Plantes à iridoïdes | 103 |
| 5.2.1 | Harpagophyton - <i>Harpagophytum procumbens</i> (DC) | 103 |
| 5.2.1.1 | Propriétés pharmacologiques | 103 |
| 5.2.1.2 | Posologie et mode d'administration | 104 |
| 5.2.1.3 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses | 104 |
| 5.3 | Plantes à flavonoïdes | 105 |
| 5.3.1 | Ortie dioïque - <i>Urtica dioica</i> (L.) | 105 |
| 5.3.1.1 | Propriétés pharmacologiques | 105 |
| 5.3.1.2 | Posologie et mode d'administration' | 106 |
| 5.3.1.3 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses' | 106 |
| 5.3.1.4 | Réglementation | 107 |
| 5.4 | Plantes à huile essentielle | 108 |
| 5.4.1 | Menthe poivrée - <i>Mentha piperita</i> (L.) | 108 |
| 5.4.1.1 | Généralités'' | 108 |
| 5.4.1.2 | Métabolites secondaires' | 111 |
| 5.4.1.3 | Propriétés pharmacologiques de l'huile essentielle de menthe poivrée | 112 |
| 5.4.1.4 | Pharmacocinétique de l'huile essentielle de menthe poivrée | 113 |
| 5.4.1.5 | Posologie et mode d'administration' | 113 |
| 5.4.1.6 | Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses de l'huile essentielle de | |

| | |
|--|------------|
| menthe poivrée | 114 |
| 5.4.1.7 Réglementation' | 116 |
| 6. Plantes dites reminéralisantes | 117 |
| 6.1 Prêle des champs - <i>Equisetum arvense</i> (L.) | 117 |
| 6.2 Bambou - <i>Bambusa arundinacea</i> (L.) | 117 |
| 6.3 Lithothamne - <i>Lithothamnium calcareum</i> (L.) | 118 |
| 7. Piasclédine® | 119 |
| 7.1 Composition et propriétés' | 119 |
| 7.2 Posologie | 119 |
| 7.3 Propriétés pharmacologiques | 119 |
| 7.4 Conclusion | 120 |
| | |
| Partie 3 : En pratique ? | 121 |
| 1. Choix des laboratoires de phytothérapie | 121 |
| 2. Tableaux de synthèse à l'attention du pharmacien d'officine et constats | 123 |
| 2.1 Tableaux | 123 |
| 2.2 Constats | 132 |
| 3. Tisanes | 134 |
| | |
| CONCLUSION | 136 |
| | |
| ARBRES DECISIONNELS DE PRISE EN CHARGE | 137 |
| | |
| ANNEXES | 139 |

Listes des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Comparaison arthrose et arthrite | 17 |
|--|----|

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Genou atteint d'arthrose (altération localisée du cartilage, géode sous-chondrale, ostéophytes) | 18 |
| Figure 2 : Genou atteint d'arthrite (absence d'ostéophytes, érosion, géodes, pincement global de l'articulation, déminéralisation) | 18 |
| Figure 3 : Théorie du "gate control" | 21 |
| Figure 4 : Résumé des voies de la douleur et de ses modulations | 22 |
| Figure 5 : Recommandations de prise en charge ¹⁰ | 25 |
| Figure 6 : Conséquences d'une lésion tissulaire et inhibition possible | 29 |
| Figure 7 : Structure de base des opiacés | 31 |
| Figure 8 : Structure chimique de l'harpagoside | 50 |
| Figure 9 : Structure chimique de la salicine et de l'acide salicylique | 64 |
| Figure 10 : Structure chimique de quelques tanins condensés de feuille de cassis..... | 72 |

Liste des photos

| | |
|--|----|
| Photo 1 : <i>Harpagophytum procumbens</i> DC | 48 |
| Photo 2 : <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) | 57 |
| Photo 3 : <i>Salix alba</i> (L.)..... | 63 |
| Photo 4 : <i>Ribes nigrum</i> (L.) | 71 |
| Photo 5 : <i>Fraxinus excelsior</i> (L.)..... | 77 |
| Photo 6 : <i>Urtica dioica</i> (L.)..... | 83 |
| Photo 8 : <i>Boswellia serrata</i> (Roxb.)..... | 89 |

Liste des planches

| | |
|--|----|
| Planche 1 : <i>Harpagophytum procumbens</i> DC | 48 |
| Planche 2 : <i>Filipendula ulmaria</i> (L.)..... | 57 |
| Planche 3 : <i>Salix alba</i> (L.) | 63 |
| Planche 4 : <i>Ribes nigrum</i> (L.)..... | 71 |
| Planche 5 : <i>Fraxinus excelsior</i> (L.)..... | 77 |
| Planche 6 : <i>Urtica dioica</i> (L.) | 83 |
| Planche 8 : <i>Boswellia serrata</i> (Roxb.)..... | 89 |

ABREVIATIONS

| | |
|--------------------------|---|
| ACTH : | Hormone Corticotrope |
| AINS : | Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens |
| AMM : | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM : | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| AASAL : | Anti-Arthrosique Symptomatique d'Action Lente |
| ATP : | Adénosine TriPhosphate |
| AVK : | Anti Vitamine K |
| BPCO : | Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive |
| CE : | Commission Européenne |
| COX : | Cyclo-Oxygénase |
| DER : | Drug Extract Ratio |
| DGCCRF : | Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes |
| EFSA : | European Food Safety Authority |
| EMA : | European Medicines Evaluation Authority |
| ESCO : | European Scientific Cooperative On Phytotherapy |
| EULAR : | European League Against Rheumatism |
| EVA : | Echelle Visuelle Analogique |
| FSH : | Hormone Folliculo-Stimulante |
| HMPC : | Committee on Herbal Medicinal Products |
| HPETE : | Hydroperoxyacides |
| IASP : | International Association for the Study of Pain |
| ICAM : | Intercellular Cell Adhesion Molecule |
| INR : | International Normalized Ratio |
| LH : | Hormone Lutéinisante |
| LI : | Libération Immédiate |
| LOX : | Lipo-Oxygénase |
| LP : | Libération Prolongée |
| LTC₄ : | Leucotriène C ₄ |
| OMS : | Organisation Mondiale de la Santé |

PGI₂ : Prostaglandine I₂
PGE₂ : Prostaglandine E₂
PGF₂ : Prostaglandine F₂
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SIPF : Suspension Intégrale de Plantes Fraîches
TXA₂ : Thromboxane A₂
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

INTRODUCTION^{1,2}

Avec le vieillissement de la population, les douleurs articulaires font partie des problèmes majeurs de santé publique.

Les douleurs articulaires sont des pathologies rhumatismales très fréquentes qui limitent l'activité et altèrent la qualité de vie des patients. Les objectifs de leurs prises en charge sont le soulagement de la douleur ainsi que le maintien de la fonction articulaire. Les traitements de prise en charge de la douleur doivent éviter au maximum tout risque iatrogène.

Ils doivent être atteints en évitant, en particulier dans cette population, fragilisée par l'âge, des interactions iatrogéniques.

La douleur est une expérience subjective qui interfère autant avec le psychique et le social qu'avec les fonctions physiques. C'est une construction multidimensionnelle où il est difficile de faire la part entre des signes objectifs biologiques de la maladie et ceux de l'expérience subjective d'inconfort et de dysfonctionnement. La douleur chronique agit directement sur celui qui en souffre mais aussi sur son entourage familial et social. Tous ces éléments doivent être considérés au moment de la prise en charge.

La phytothérapie peut apporter des solutions thérapeutiques intéressantes face aux pathologies articulaires. L'objectif de ce travail est de trouver des solutions de phytothérapie efficaces et sûres permettant de soulager les douleurs articulaires chroniques et de limiter la prise d'anti-inflammatoires et donc leurs effets indésirables.

Le but de cette thèse est de faire le point sur l'efficacité (études cliniques ou non, formes d'utilisation des drogues végétales et doses employées), la sécurité (existence ou non d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou toxicités aiguë et/ou chronique) et

¹ Bertin P., Keddab K., Jolivet-Landreau I., et al., Acetaminophen as symptomatic treatment of pain from osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 71. 2004, 266-74

² Serrie A., Queneau P., Livre blanc de la douleur : Comité d'Organisation des États Généraux de la Douleur. 1ère édition. Paris : Fondation CNP, 2005. 141 p.

la qualité (pharmaceutique ou non) des produits des trois leaders de phytothérapie du marché officinal, permettant au pharmacien d'officine de conseiller des phytomédicaments ou des compléments alimentaires à des doses efficaces, en prenant en compte les précautions d'emploi et contre-indications éventuelles.

La première partie permettra d'effectuer quelques rappels sur la physiologie de l'articulation, les principales pathologies l'altérant : arthrose et arthrite, ainsi qu'un point sur les mécanismes de la douleur et les principaux antalgiques.

La seconde partie permettra de détailler les principales parties de plantes utilisées de façon traditionnelle, ou suivant un usage bien établi, dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques.

La troisième partie se constituera de tableaux récapitulatifs utilisables au quotidien au sein de la pharmacie. Ils permettront de guider le pharmacien d'officine dans ses choix et conseils.

Partie 1 : Douleurs articulaires chroniques

1. Définition de la douleur

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

Il faut distinguer la douleur aiguë, symptôme d'une lésion, de la douleur chronique, qui est une maladie à part entière. On parle de douleur chronique après un délai d'évolution de 3 à 6 mois.

80 % des consultations en rhumatologie sont motivées par l'existence d'une douleur.

1.1 Différence entre arthrose et arthrite

1.1.1 Arthrose³

1.1.1.1 Définition

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) « L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques ou traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral associée à la formation d'ostéophytes et de géodes. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale »

Il s'agit donc d'une affection dégénérative non inflammatoire dont la prévalence augmente

³ Perrot S., Rhumatologie : collection MED-LINE, 4^{ème} éd., Edition ESTEEM, Paris, 2002, 301 p.

avec l'âge et est d'autant plus fréquente lorsque les articulations ont été fortement sollicitées (travailleurs manuels, sportifs de haut niveau).

1.1.1.2 Signes cliniques

Il s'agit de douleurs mécaniques dont l'intensité est variable.

La douleur naît et augmente en fonction des contraintes subies par l'articulation. Elle est donc surtout diurne, et maximale le soir et s'atténue avec le repos. Elle peut gêner l'endormissement mais ne réveille pas dans la seconde moitié de nuit. Il peut exister une raideur matinale qui cède rapidement (< 15min).

La limitation des mobilités est modérée, la mobilisation déclenche des douleurs acceptables. On peut avoir une réaction synoviale, secondaire à une altération du cartilage.

1.1.1.3 Signes généraux

Il n'y a pas de signes généraux.

1.1.1.4 Analyse du liquide synovial

Le liquide synovial est de couleur jaune et d'aspect visqueux et transparent. Il contient moins de 500 éléments/mm³, et moins de 30g/L de protéides.

1.1.1.5 Topographie des atteintes

L'arthrose touche une ou peu d'articulations et surtout celles ayant subies des contraintes mécaniques importantes (hanche, genoux).

1.1.1.6 Signes radiologiques

L'usure du cartilage est localisée et entraîne une réaction de l'os épiphysaire avec densification sous-chondrale (ostéosclérose sous-chondrale) et ostéophytose (excroissance osseuse aux limites de la surface articulaire).

L'évolution radiologique se déroule ainsi :

- aspect radiologique normal
- arthrose débutante : pincement de l'interligne, condensation sous-chondrale
- arthrose évoluée : ostéophytose, géodes sous-chondrales

1.1.1.7 Epidémiologie ⁴

L'arthrose est reconnue comme l'affection rhumatismale la plus fréquente et concernerait environ neuf à dix millions de personnes en France.

Son impact socio-économique, déjà considérable, ira croissant avec le vieillissement de la population.

1.1.1.8 Facteurs de risques

Différents facteurs prédisposants ont été identifiés : le vieillissement, l'hérédité, l'obésité, les traumatismes répétés, la sollicitation multiple des articulations.

En conclusion, on devrait parler de syndrome plutôt que de maladie compte tenu de la grande diversité de clinique et d'évolution.

⁴ Le Pen C., Reygrobelle C., Gérentes I., *et al.*, Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART France, Revue du Rhumatisme 12. 2005, 1326-1330

1.1.2 Arthrite⁵

1.1.2.1 Définition

L'arthrite est liée à une inflammation de la synoviale, alors que le cartilage est initialement indemne. L'arthrite chronique est définie par une durée d'évolution supérieure à trois mois. On parle de mono-arthrite si une articulation est touchée, d'oligo-arthrite si moins de quatre articulations sont touchées et de polyarthrite s'il y a plus de quatre articulations touchées.

1.1.2.2 Signes cliniques

La douleur est d'horaire inflammatoire. Elle naît et augmente avec l'immobilité. Elle est donc surtout ressentie dans la seconde moitié de la nuit et réveille le malade. Elle est très importante au réveil, avec une raideur matinale nécessitant un dérouillage matinal long (>1h). Elle s'atténue au long de la journée.

La limitation des mouvements est d'emblée importante, la mobilisation est douloureuse.

La douleur s'accompagne d'une tuméfaction et d'une augmentation de la chaleur locale. Il faut également apprécier les signes généraux (fièvre, altération de l'état général) et extra-articulaire.

1.1.2.3 Signes généraux

Ils sont d'intensité variable : fébricule, fièvre, asthénie, anorexie, altération de l'état général...

1.1.2.4 Analyse du liquide synovial

Il est épais et d'aspect trouble. Il contient plus de 1500 éléments/mm³ et plus de 30g/l de protides.

1.1.2.5 Topographie des atteintes

Elles touchent souvent plusieurs articulations d'emblée.

⁵ Perrot S., ibid., p12

1.1.2.6 Signes radiologiques

Ils n'apparaissent qu'après une certaine durée d'évolution. La synoviale est touchée d'emblée mais n'est pas visible à la radio.

Il s'agit d'une déminéralisation épiphysaire, d'une tuméfaction des parties molles. Ensuite, peut apparaître le pincement global de l'interligne articulaire, des lésions érosives et des microgéodes sous-chondrales. Cependant il n'y a pas de condensation sous-chondrale ni d'ostéophyte.

L'évolution radiologique se déroule ainsi :

- aspect radiologique normal
- arthrite peu évoluée : déminéralisation épiphysaire
- arthrite évoluée : pincement de l'interligne, érosions sous-chondrale, microgéodes

L'arthrite peut avoir de nombreuses causes. On parle d'arthrite septique lorsqu'elle est d'origine infectieuse : infections à staphylocoques, gonocoques, streptocoques, tuberculeuse, brucellienne ou due à la maladie de Lyme.

On parle d'arthrite microcristalline lorsqu'elle est due à la goutte ou à des chondrocalcinoses articulaires.

On parle d'arthrite inflammatoire lorsqu'elle est due à une spondylarthrite ankylosante ou à une polyarthrite rhumatoïde.

1.1.3 Tableau comparatif

Le tableau 1 résume les principales différences entre arthrose et arthrite qui sont ensuite illustrées dans les figures 1 et 2.

Tableau 1 : Comparaison arthrose et arthrite

| | Arthrose | Arthrite |
|------------------------|---|---|
| Clinique | | |
| Douleur | Mécanique, diurne | Inflammatoire, nocturne |
| Tuméfaction | Irrégulière (par ostéophytose et épanchement) | Diffuse (par épanchement) |
| Rougeur | 0 | + |
| Chaleur | 0 | + |
| Radiologie | | |
| Pincement | Localisé | Global |
| Géode | Géodes d'hyperpression localisée | Microgéode ou érosions diffuses |
| Condensation | + | 0 |
| Ostéophytose | + | 0 |
| Biologie | | |
| Syndrome inflammatoire | 0 | + |
| Liquide articulaire | Visqueux, < 1500 éléments/mm ³ , protides < 30g/l | Fluide, > 1500 éléments/mm ³ , protides > 30g/l |



**Figure 1 : Genou atteint d'arthrose
(altération localisée du cartilage, géode**



**Figure 2 : Genou atteint d'arthrite (absence
d'ostéophytes, érosion, géodes, pincement
global de l'articulation, déminéralisation)**

Remarque :

Les éléments cités permettent de distinguer arthrose et arthrite, cependant, lorsque la pathologie est ancienne et évoluée, il n'est pas si simple de faire la distinction.

1.2 Mécanisme de transmission du message douloureux^{6,7,8}

La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. La douleur nous apprend à éviter les situations dangereuses. C'est avant tout un signal d'alarme qui met en jeu des réflexes de protection nous permettant de nous soustraire aux stimuli nocifs et de soulager les parties de notre corps soumises à de trop fortes tensions.

Les terminaisons nerveuses à l'origine des sensations de douleur sont les nocicepteurs. Ils utilisent des canaux ioniques membranaires pour répondre à divers stimuli nocifs d'origine chimique, mécanique ou thermique.

Ce sont des terminaisons libres aux extrémités distales de l'axone, amyéliniques (fibres C) ou faiblement myélinisées (fibres A δ) de neurones sensoriels primaires.

Ils sont donc distincts des récepteurs de la sensibilité générale appelés récepteurs somesthésiques.

On distingue trois types de nocicepteurs :

- les nocicepteurs mécaniques qui sont activés par des pressions mécaniques sur la peau. Sensations transmises par des fibres de type A δ .
 - les nocicepteurs mécano-thermiques qui sont activés par des températures extrêmes. Sensations transmises par des fibres de type A δ .
 - les nocicepteurs polymodaux qui sont activés non seulement par des stimuli mécaniques et
-

⁶ Caulin C., Vidal Recos : Recommandations et pratique. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : édition Flammarion, 2009. Douleur de l'adulte, 1800 p

⁷ Université Montpellier et INSERM : Institut de génomique fonctionnelle, La douleur : la régulation de la nociception, [en ligne],
http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Physiopathologie/M1_Physiopathologie_Nociception.pdf, consulté le 14 avril 2013

⁸ Calvino B., Les bases neuronales de la douleur. Psychologie et Neuropsychiatrie 4(1). 2006, 7-20

thermiques mais aussi par des stimuli chimiques types algogènes. Sensations transmises par des fibres C.

Ces nocicepteurs ont des caractéristiques communes :

- un seuil élevé de déclenchement
- une activité dont l'intensité est proportionnelle à celle de la stimulation
- une capacité de sensibilisation

Les substances algogènes sont retrouvées dans l'espace extracellulaire à la suite d'un dommage tissulaire. Elles proviennent des trois sources :

- soit s'écoulent de cellules endommagées : potassium, histamine, sérotonine, adénosine triphosphate (ATP)
- soit sont synthétisées sur place par des enzymes provenant des substrats dus aux dommages, ou encore, arrivent dans cette zone à la suite de l'épanchement de plasma ou de migration des lymphocytes : bradykinine, prostaglandine E, leucotriènes
- soit sont sécrétées par l'activité du nocicepteur lui-même (fibres A δ et C) : substance P, glutamate

Tout au long de son trajet nerveux, le message nociceptif fait l'objet de modulations, soit facilitatrices, soit inhibitrices.

La théorie du « gate control », illustrée par la figure 3, est élaborée en 1965 par Wall et Melzack. Ce modèle repose sur l'équilibre d'une balance entre deux types d'activités exercées sur les neurones nociceptifs non spécifiques spinaux, à l'origine des faisceaux spino-thalamiques et spino-réticulaires (neurones notés T, Trigger cells dans la figure).

Les unes sont activatrices (fibres nociceptives A δ et C) et les autres sont inhibitrices (fibres non nociceptives A α , β). Les fibres A α , β activent les interneurones (SG) et inhibent les neurones convergents : il y a fermeture de la porte.

Les fibres A δ et C inhibent les interneurones et activent les neurones convergents : il y a ouverture de la porte.

Ainsi la douleur n'est ressentie que lorsque le neurone T est activé, lorsque la balance penche en faveur des activités excitatrices, soit par un excès de l'activité des fibres nociceptives, soit par un déficit des contrôles inhibiteurs.

Ce mécanisme de régulation spinal est lui-même soumis à des contrôles descendants d'origine supra-spinale.

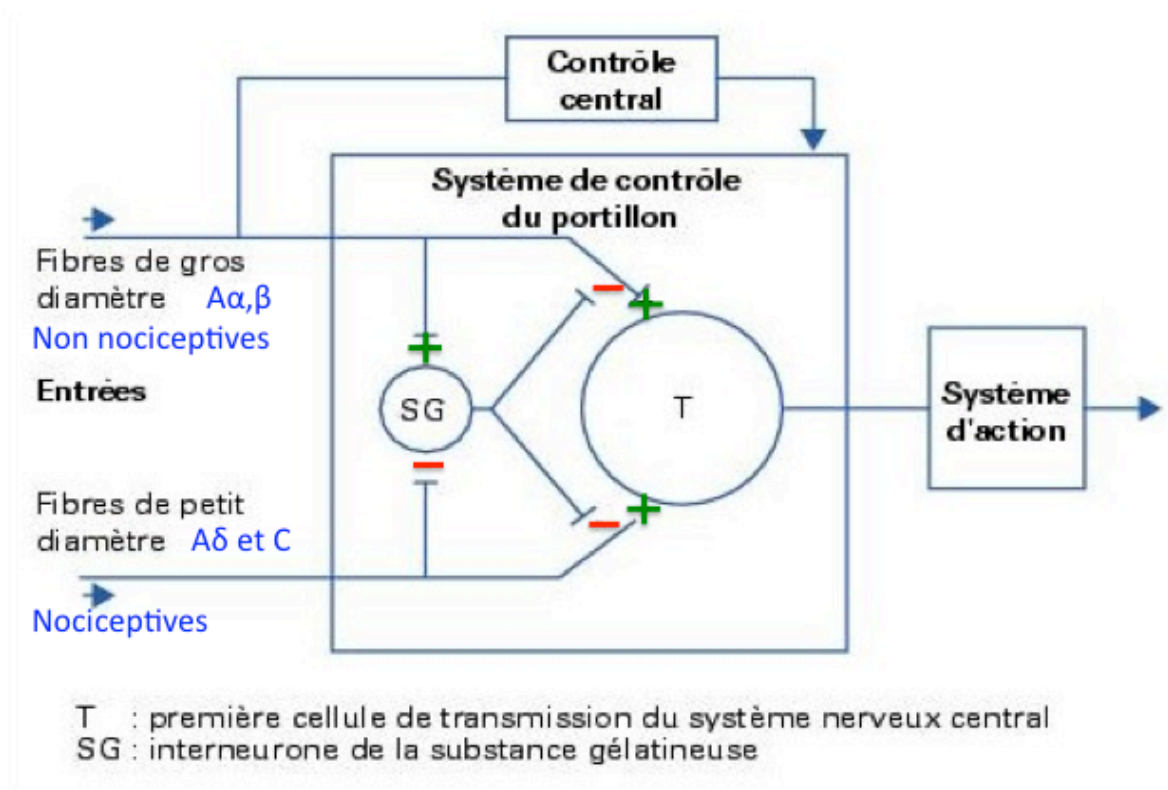


Figure 3 : Théorie du "gate control"⁹

⁹ Calvino B., Les bases neuronales de la douleur, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement. Volume 4. 2006, 7-20

Des systèmes de modulation de la douleur existent, ils sont résumés dans la figure 4.

Un système inhibiteur descendant module la douleur.

Un stimulus nociceptif active les voies ascendantes nociceptives entraînant en retour un message secondaire descendant en direction spinale, qui provoque une diminution de l'activité des neurones nociceptifs de la moelle.

Enfin, l'activation du système inhibiteur descendant entraîne la stimulation de neurones sérotoninergiques et enképhalinergiques. La production d'enképhaline permet d'inhiber la libération de la substance P et de glutamate.

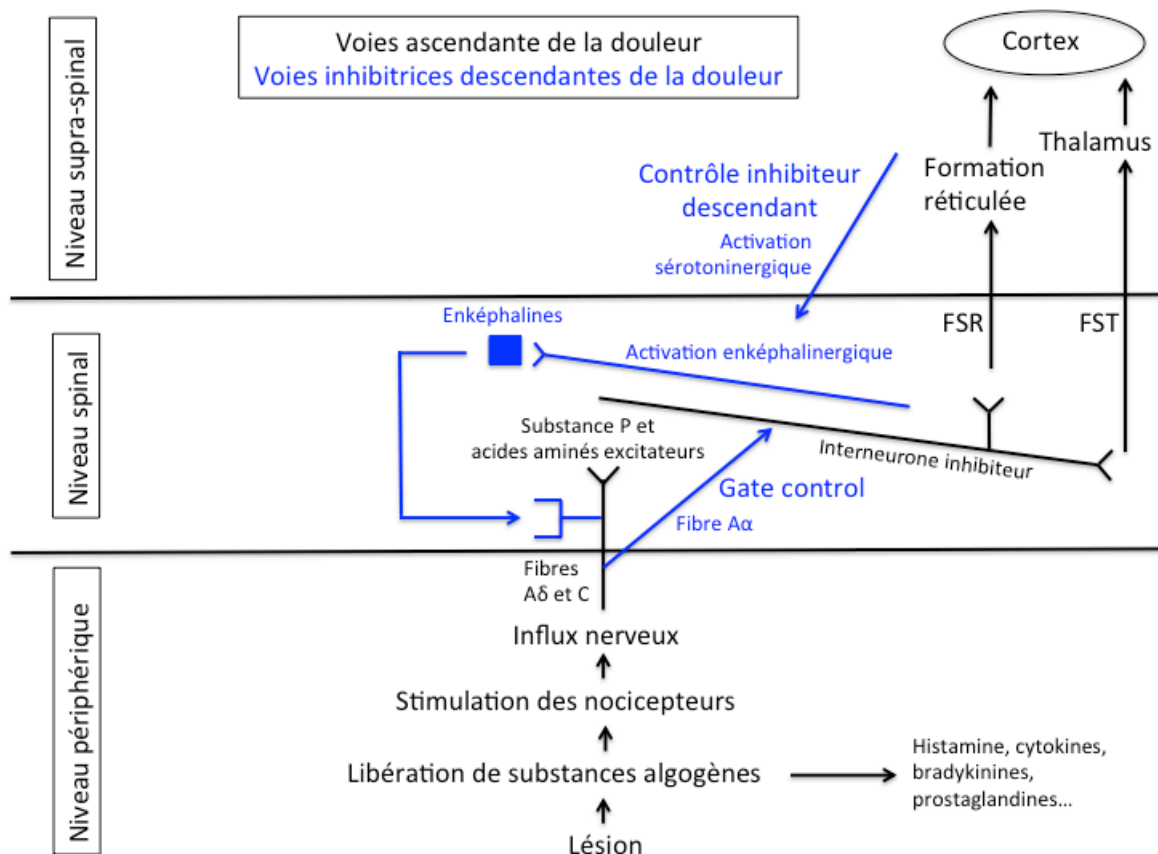


Figure 4 : Résumé des voies de la douleur et de ses modulations

On distingue trois types de douleurs souvent intriquées :

- les douleurs par excès de nociception, le plus souvent aiguës, conséquences d'une agression tissulaire et associées à une réaction inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, œdème).

La douleur somatique superficielle est aiguë, violente, brève bien localisée. Ce type de douleur est transmis par des fibres A δ myélinisées de 2 à 5 μ m de diamètre et de 10 à 80 m/s de vitesse de conduction qui se terminent dans la substance grise de la moelle épinière au niveau de la corne postérieure et qui libère du glutamate.

La douleur somatique profonde est lancinante et brûlante. La stimulation des nocicepteurs situés dans les couches profondes de la peau, dans les muscles ou dans les articulations, transmet une sensation plus diffuse mal localisée. Elle dure un certain temps et elle s'accompagne en général d'une destruction tissulaire. Ce type de douleur est transmis par des fibres C non myélinisées de 0,4 à 1,25 μ m de diamètre et de 0,5 à 2 m/s de vitesse de conduction qui se terminent également dans la substance grise médullaire au niveau de la corne postérieure et libèrent de la substance P.

- les douleurs neuropathiques ou neurogènes aiguës ou chroniques secondaires à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central.

- les douleurs psychogènes qui pourraient être dues à un abaissement du seuil de perception douloureuse ou à des troubles psychoaffectifs.

1.3 Paliers de l'OMS¹⁰

L'OMS décrit trois paliers d'antalgiques :

- palier I :

Il correspond à des douleurs légères à modérées (1 à 4 sur l'échelle visuelle analogique)

Les médicaments utilisés sont des antalgiques non opioïdes tels que :

- Paracétamol, noramidopyrine : action antalgique et antipyrétique
- Floctafénine, Néfopam : action antalgique
- AINS dont salicylés : action antalgique et anti-inflammatoire

- palier II :

Il correspond à des douleurs modérées à intenses (4 à 8 sur l'échelle visuelle analogique)

et/ou échec des antalgiques de niveau I. Ce palier est divisé en IIa et IIb

Les médicaments utilisés sont des antalgiques opioïdes faibles tels que :

- Codéine
- Tramadol

- palier III :

Il correspond à des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier des douleurs d'origine cancéreuses

Les médicaments utilisés sont des antalgiques opioïdes forts tels que :

- Morphine orale et parentérale
- Oxycodone
- Fentanyl
- Hydromorphone
- Buprénorphine
- Nalbuphine

¹⁰ Caulin C., Douleur de l'adulte, ibid., p19

1.4 Recommandations de prise en charge de la douleur¹¹

La figure 5 résume le schéma de prise en charge des douleurs articulaires du genou et de la hanche. Ses objectifs sont le soulagement de la douleur, l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle en préservant ou restaurant les amplitudes articulaires et, si possible, un ralentissement de la dégradation du cartilage.

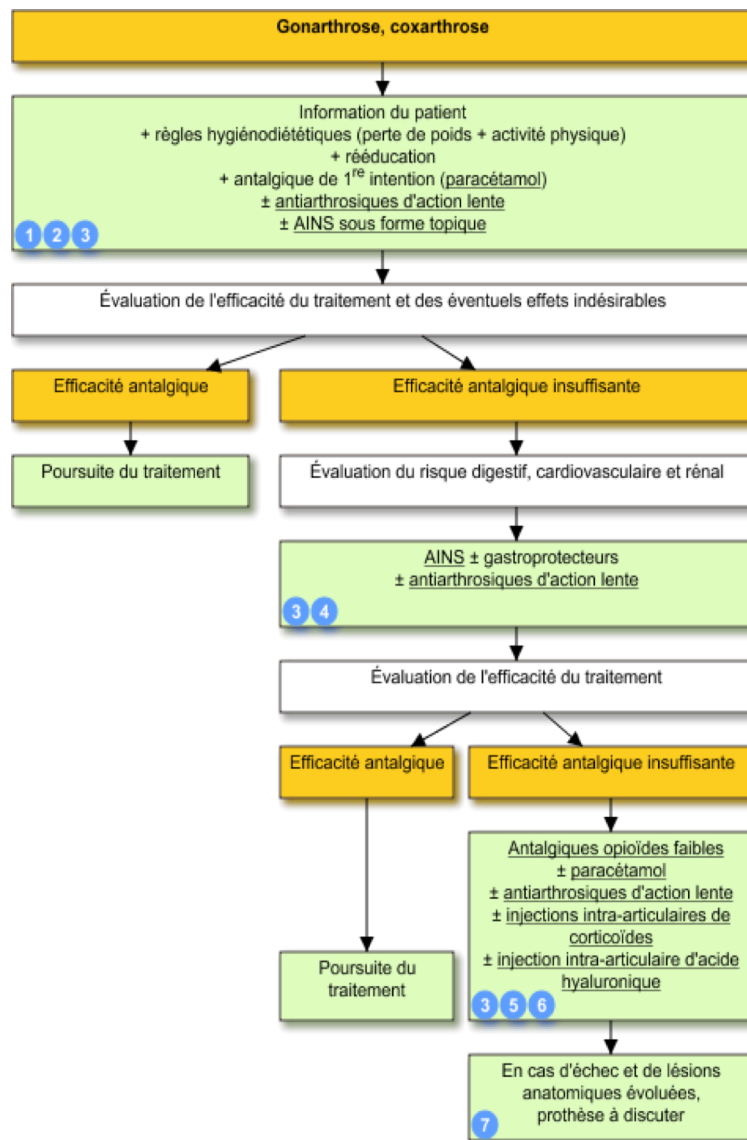


Figure 5 : Recommandations de prise en charge¹⁰

¹¹ Caulin C., Vidal Recos : Recommandations et pratique. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : édition Flammarion, 2009. Gonarthrose, coxarthrose, p. 444-467

1.5 Traitements antalgiques recommandés¹²

Dans ce paragraphe, nous allons détailler les classes ou molécules citées dans les recommandations. Elles seront traitées selon l'ordre de prise en charge de la figure 5. Il faut distinguer deux notions, les traitements symptomatiques de « crise » et ceux de « fond ». D'autre part, on peut noter qu'il y existe dans ces recommandations trois voies d'administrations différentes : la voie orale, la voie locale puis en dernier recours la voie injectable intra-articulaire.

1.5.1 Paracétamol^{13,14,15}

Il est l'antalgique de première intention dans les douleurs articulaires de par sa faible toxicité et ses interactions médicamenteuses réduites.

Il appartient au groupe des anilides. C'est de sa structure chimique : N-acétylpara-aminophénol qu'il a tiré son nom.

Il a une activité antalgique et antipyrétique.

Sa posologie chez l'adulte est de 1 g par prise et 4 g par jour à espacer de 4 à 6 heures. Il est toxique au-delà de 10 g par jour chez l'adulte en bonne santé et 3 g par jour chez le cirrhotique.

Les effets indésirables sont rares et peuvent être de type hypersensibilité, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané, thrombopénie, leucopénie, neutropénie.

¹² Caulin C., Douleur de l'adulte, *ibid.*, p19

¹³ Botting RM., Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3 ?. *Clinical Infectious Diseases Supplement* 5. 2000, 202-210

¹⁴ Engström Ruud L., Wilhelms DB., Eskilsson A., *et al.*, Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2. *Neuropharmacology* 71. 2013, 124-129

¹⁵ Bertin P., Keddab K., Jolivet-Landreau I., *et al.*, Acetaminophen as symptomatic treatment of pain from osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 71(4). 2004, 266-274

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et d'insuffisance hépatique.

Une interaction a été observée chez l'adulte entre le paracétamol à pleine dose et les anti-vitamines K (AVK). Il y a un risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et donc une augmentation du risque hémorragique qui nécessite un contrôle plus rapproché de l'international normalized ratio (INR) et une éventuelle adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement par paracétamol et après son arrêt.

Le mécanisme de cette molécule très utilisée n'est pas encore tout à fait élucidé.

Il serait un inhibiteur faible des cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2. Il entraîne une diminution des métabolites des prostaglandines dans les urines mais ne réduit pas la synthèse de prostaglandines dans le sang. Il est évoqué que le paracétamol inhiberait une forme non identifiée de COX, les COX-3.

La place du paracétamol comme antalgique de première intention ou de référence dans la prise en charge des douleurs arthrosiques a été validée par les recommandations de nombre de sociétés savantes européennes et américaines : British Society for Rheumatology, Royal College of Physicians, American Geriatric Society, North of England NSAID Guideline Development Group, European League Against Rheumatism (EULAR).

1.5.2 Anti-arthrosiques d'action lente^{16,17,18}

Les Anti-Arthrosique Symptomatique d'Action Lente (AASAL) peuvent être considérés comme le traitement de fond des douleurs arthrosiques.

Plusieurs molécules composent cette classe : la diacéréine, la chondroïtine sulfate, la glucosamine sulfate et les insaponifiables de soja.

Des études ont prouvé que ces molécules présentaient peu d'effets secondaires et permettaient de réduire la prise d'autres médicaments notamment des AINS.

Ces molécules font effet en 4 à 8 semaines et ont une rémanence de 4 à 6 semaines.

Ces molécules ayant fait l'objet d'une thèse¹⁹, nous ne les détaillerons donc pas davantage.

Nous allons par contre nous intéresser à une prise en charge par la phytothérapie qui complétera le travail réalisé sur les compléments alimentaires.

¹⁶ MacAlindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P., *et al.*, Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. JAMA 283. 2000, 1469-1475

¹⁷ Leeb B., Schweitzer H., Montag K., *et al.*, A metaanalysis of chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis. The Journal of Rheumatology 27. 2000, 205-211

¹⁸ Richy F., Bruyere O., Ethgen O., *et al.*, Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive metaanalysis. JAMA 163. 2003, 1514-1522

¹⁹ Baillet, Ophélie. Quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine ?. 2012. Thèse d'exercice : Pharm., Université d'Angers. 217p.

1.5.3 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont une place majeure dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques.

Ils inhibent les COX :

De type 1, constitutives, présentes à taux constant dans la plupart des tissus (plaquettes, endothélium, estomac, rein, muscle lisse), leur inhibition explique l'effet antiagrégant plaquettaire et les effets secondaires digestifs, rénaux et hématologiques.

De type 2, inductibles, en faible quantité dans les tissus non lésés. Libérées sous l'action des cytokines pro-inflammatoires, elles libèrent les prostaglandines impliquées dans le processus inflammatoire

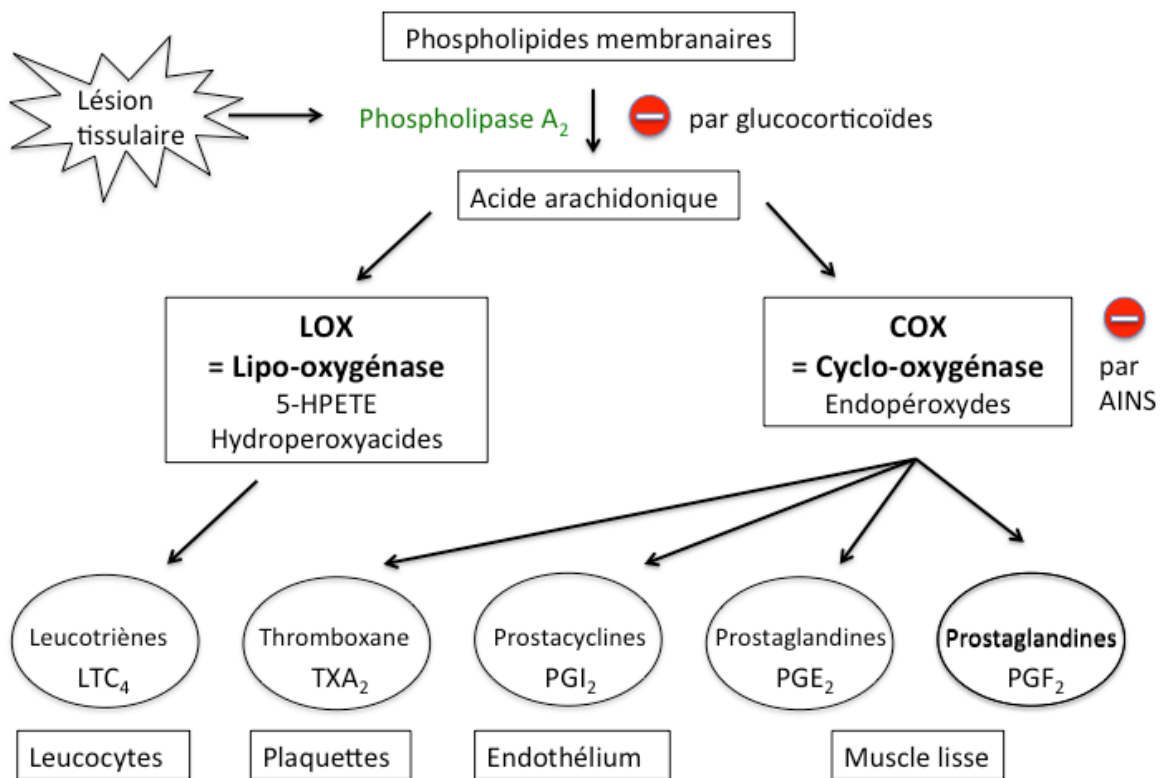


Figure 6 : Conséquences d'une lésion tissulaire et inhibition possible²⁰

²⁰ SNI : Surgical Neurology International, Schematic showing, [en ligne], http://www.surgicalneurologyint.com/viewimage.asp?img=SurgNeuroInt_2010_1_1_80_73804_u3.jpg, consulté le 21 avril 2013

L'effet anti-inflammatoire s'explique par l'inhibition des COX tissulaires et donc diminution des prostaglandines impliquées dans les phases du phénomène inflammatoire : les phases vasculaires, cellulaires et de réparation.

On observe qu'il y a :

- une absence de corrélation entre le degré d'inhibition des COX et le pouvoir anti-inflammatoire,
- une régression rapide des signes de l'inflammation (rougeur, douleur, chaleur et œdèmes),
- l'inhibition du chimiotactisme, de l'adhérence et du pouvoir de phagocytose des polynucléaires neutrophiles.

L'effet antalgique est obtenu à plus faible dose.

L'effet antipyrétique est obtenu à faible dose par inhibition de synthèse des PGE₂ au niveau du centre de thermorégulation hypothalamique.

L'effet antiagrégant plaquettaire existe pour les AINS inhibant la COX-1 (notamment l'aspirine à la posologie de 75-350 mg/J).

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, d'ulcère-intestinaux évolutifs, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'insuffisance rénale sévère, de grossesse et d'allaitement.

Ils sont contre-indiqués en association aux AVK (déplacement protéique, risque hémorragique), au méthotrexate (diminution de la clairance du méthotrexate et déplacement protéique), au lithium (diminution de l'élimination du lithium).

1.5.4 Opiacés

1.5.4.1 Structure chimique

Les opiacés sont des alcaloïdes. Ce sont des dérivés phénanthréniques composés d'un pentacycle et d'un noyau pipéridinique. Ils sont ceux utilisés en médecine : morphine, codéine, hydromorphone, tramadol...

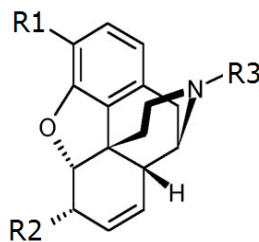


Figure 7 : Structure de base des opiacés

La plupart des agonistes et antagonistes morphiniques dérivent de cette structure de base.

1.5.4.2 Propriétés physicochimiques

Il s'agit de sels sous forme de chlorhydrate ou de sulfate. Les molécules sont basiques ou amphotères.

1.5.4.3 Classification

Les opioïdes miment l'action des endorphines, peptides endogènes activant notamment les opiorécepteurs de type μ entraînant : antalgie puissante, sédation, dépression respiratoire, myosis, hypothermie, constipation, dépendance et accoutumance ainsi que les récepteurs κ entraînant : antalgie, sédation, myosis.

Les antalgiques opioïdes forts se divisent en deux classes :

- les agonistes purs
- les agonistes / antagonistes

1.5.4.4 Mécanisme d'action

L'action est centrale à trois niveaux par des intermédiaires des récepteurs μ , κ et δ :

- au niveau médullaire : renforcement du système enképhalinergique et inhibition de la libération de substance P,
- au niveau du bulbe rachidien : stimulation des systèmes inhibiteurs descendants (bloquant l'action des neurones nociceptifs) par l'intermédiaire des neurones sérotoninergiques,
- au niveau des sites suprabulbaires : action sur la composante psychomotrice de la douleur.

On distingue grâce au récepteur μ :

- les agonistes purs : il existe les agonistes forts : fentanyl, morphine, méthadone, péthidine et les agonistes faibles : dextropropoxyphène, codéine, tramadol
- les antagonistes purs : ils n'ont pas d'effets antalgiques. Ils agissent par compétition sur récepteurs avec affinité plus forte : naloxone, naltrexone
- les agonistes-antagonistes avec les agonistes partiels : buprénorphine et les antagonistes-antagonistes mixtes : nalbuphine, nalorphine. Ces derniers ont des effets différents selon le récepteur.

Les agonistes purs agissent essentiellement sur les récepteurs μ , leur action n'est pas limitée lorsque la dose augmente, d'où un risque iatrogène important : dépression respiratoire et collapsus avec décès.

Les agonistes/antagonistes sont des agonistes partiels κ et des antagonistes μ . Leur action pharmacologique est plafonnée : le risque de dépression respiratoire est limité, d'où une meilleure maniabilité.

1.5.4.5 Propriétés pharmacologiques

Au niveau central :

- Action analgésique avec une relation dose/ effet jusqu'à un plateau où l'antalgie est maximale,
- Action psychomotrice variable selon les individus : excitation puis sédation avec diminution de l'attention et difficultés de mémorisation,
- Action psychodysléptique : euphorie, dysphorie, hallucinations voire convulsions,
- Dépression respiratoire par diminution de la sensibilité des centres respiratoires au CO_2

sanguin. Il en résulte une dyspnée caractéristique dose dépendante avec une diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires.

- Effet antitussif,
- Myosis,
- Diminution sécrétion hormones hypophysaires : hormone folliculo-stimulante (FSH), hormone lutéinisante (LH), hormone corticotrope (ACTH)...
- Hypothermie à forte dose.

Au niveau périphérique :

- Effet antidiurétique,
- Effet émétisant à faible dose,
- Hypotension, bradycardie,
- Contraction des fibres musculaires lisses,
- Constipation, spasmes des sphincters, diminution des sécrétions digestives,
- Broncho constriction,
- Diminution de l'amplitude des contractions utérine ce qui augmente la durée du travail.

1.5.4.6 Effets indésirables

- Somnolence et sédation, risque de confusion mentale (notamment chez le sujet âgé et/ou déshydraté et/ou en hypo natrémie), de cauchemars, d'hallucinations,
- Nausées et vomissements en début de traitement,
- Myosis,
- Constipation quasi systématique (à prévenir et à traiter), rétention urinaire (prudence en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale),
- Bronchospasme, dépression respiratoire (ce risque explique la réévaluation des antalgiques à base de codéine, utilisés chez l'enfant, initiée par l'Agence européenne du médicament fin 2012),
- Augmentation de la pression intracrânienne,
- Risque de dépendance primaire,
- Signes de sevrage si l'arrêt du traitement est trop brutal : bâillements, irritabilité, anxiété, frissons, insomnies, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées et vomissements, crampes abdominales avec diarrhées, myalgies et arthralgies.

1.5.4.7 Contre-indications

- Insuffisance respiratoire décompensée ou insuffisance respiratoire sévère,
- Dépression respiratoire sévère ou broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère,
- Asthme et insuffisance respiratoire,
- Insuffisance hépatocellulaire sévère,
- Grossesse et allaitement,
- Intoxication alcoolique et delirium tremens,
- Etats convulsifs,
- Porphyries,
- Enfant de <15 ans.

1.5.4.8 Posologies

La posologie est à ajuster en fonction de la douleur qui sera évaluée sur une EVA (Echelle Visuelle Analogique) de la douleur.

Des formes à libération prolongée existent et permettent une couverture de longue durée de la douleur. A cette forme peut s'ajouter une forme de libération immédiate (LI) en cas de pics douloureux. Une précaution s'impose, la dose de la forme LI ne doit pas être supérieure à 1/6 de la dose de la forme LP (libération prolongée).

1.5.5 Corticoïdes en injection intra-articulaire

Les injections ou infiltrations de corticoïdes correspondent à l'injection de l'anti-inflammatoire au niveau de l'articulation douloureuse.

Ces injections peuvent être utiles lors des poussées inflammatoires. Plusieurs molécules sont utilisables : la bétaméthasone, le cortivazol, la méthylprednisolone, la prednisolone et la triamcinolone.

Selon l'EULAR, ces injections sont recommandées pour les douleurs des genoux et de la hanche.

1.5.6 Acide hyaluronique en injection intra-articulaire

Les injections d'acide hyaluronique se réalisent au niveau de l'articulation douloureuse.

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane donc un polysaccharide de très haut poids moléculaire. C'est un élément abondant dans la substance fondamentale du tissu cartilagineux et qui donne sa viscosité au liquide synovial.

Il permet d'agir sur les principaux symptômes de l'arthrose du genou et de la hanche. L'effet antalgique est retardé et maximal 3 à 5 semaines après la première injection. L'effet est prolongé 3 à 6 voire 12 mois après l'arrêt.

Sa posologie chez l'adulte est de 1 injection intra-articulaire pendant 3 à 5 semaines suivant les produits.

Les effets indésirables peuvent être des réactions inflammatoires aseptiques dans les 24 à 48h suivant l'injection.

Rarement, peuvent apparaître des réactions allergiques de type prurit, urticaire, fièvre ou réaction anaphylactique.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au produit, si l'articulation est infectée ou très inflammatoire, en cas d'affection cutanée au site d'injection, en cas de traitement concomitant par anticoagulant et en cas de stase veineuse ou lymphatique.

Les précautions d'emploi sont une aseptie optimale, une ponction de tout épanchement articulaire avant l'injection ainsi que l'application d'une poche de glace pendant 5 à 10 min après l'injection.

1.6 Conclusion²¹

Les règles hygiéno-diététiques sont la première mesure à mettre en place avec une perte de poids si nécessaire et une activité physique adaptée.

Le paracétamol est ensuite le premier analgésique dans les douleurs articulaires.

Si ce dernier est insuffisant, des associations sont possibles notamment avec les AASAL, les AINS ou les dérivés morphiniques. Les AINS seront à manier avec précaution en raison de leurs nombreux effets secondaires pouvant notamment posés problème chez le sujet âgés polymédicamentés. Enfin, les injections de corticoïdes ou d'acide hyaluronique peuvent également être envisagées par le rhumatologue.

La phytothérapie peut donc prendre un sens en permettant une alternative. Il s'agira d'en vérifier les éventuels effets secondaires et une efficacité suffisante. C'est ce qui sera évalué dans les parties 2 et 3.

²¹ EULAR : European League Against Rheumatism, Recommandations, [en ligne], http://www.eular.org/index.cfm?framePage=/recommendations_home.cfm, consulté le 1 juin 2013

Partie 2 : Prise en charge des douleurs articulaires chroniques par la phytothérapie

1. Origine et place de la phytothérapie²²

La phytothérapie est une pratique millénaire basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations. Du mot grec *phyton*, plante et *therapeia*, traitement, elle est une modalité de soins utilisant les plantes ou les produits en contenant.

La phytothérapie est utilisée depuis des siècles dans le soulagement de divers maux. Elle repose sur des principes empiriques mais a également évolué grâce à l'apport de preuves scientifiques. Cependant, l'utilisation des plantes reste souvent basé sur l'usage traditionnel et il convient d'en rester le plus proche en s'appuyant sur les monographies de l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) de l'EMA (Agence Européenne du médicament). Rappelons que sur la base du contenu de ses monographies, les phytomédicaments sont mis sur le marché dans l'Union Européenne.

Les différents scandales sanitaires et les inquiétudes de la population, vis à vis des médicaments allopathiques que l'on qualifiera de « classiques », ont fait de la phytothérapie une tendance actuelle. Il ne faut pas perdre de vue qu'il ne s'agit pas d'une thérapie anodine et qu'elle comporte des contre-indications, des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Nous aborderons ces différents points dans les paragraphes suivants.

²² Vidal : Le guide des plantes qui soignent. 1^{ère} édition. Issy-les-Moulineaux : Edition Vidal, 2010, 465 p.

2. Rappels sur les différentes formes d'administration utilisées en phytothérapie^{23,24}

Pour extraire les substances actives des plantes fraîches ou séchées, il existe de nombreuses méthodes. Celles-ci permettent d'obtenir des préparations solides ou liquides ayant des propriétés distinctes.

2.1 Tisanes

Ce sont des préparations aqueuses obtenues à partir de plantes en vrac, fraîches ou sèches. Elles peuvent être obtenues par différentes méthodes : infusion, décoction, macération. Ces méthodes permettent d'extraire des molécules hydrophiles.

- Infusion : On verse de l'eau à 100°C sur la drogue, on laisse agir 15 min puis on effectue une filtration.

Ce procédé est utilisé pour les drogues végétales fragiles : fleurs, feuilles...

- Décoction : De l'eau à 100°C est versée sur la drogue, cette température est maintenue pendant 30 min puis on effectue une filtration.

Ce procédé est utilisé quand la drogue est constituée d'organes souterrains : rhizomes, racines, écorces...

- Macération : On verse de l'eau à température ambiante sur la drogue, on laisse ainsi plusieurs heures puis on effectue une filtration.

Ce procédé est utilisé pour les drogues à mucilages ou à gommés.

²³ Floranet - Identification de plantes médicinales et toxiques [En ligne], <http://floranet.pagesperso-orange.fr/index.htm>, consulté le 8 octobre 2013

²⁴ Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Pharmacopée européenne. 7^{ème} édition, tome 1. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2010, 1404 p

2.2 Poudres et Suspension Intégrale de Plantes Fraîches (SIPF)

La poudre de plante consiste à broyer finement la plante entière fraîche.

La fabrication d'une SIPF consiste à congeler dans de l'azote liquide la plante fraîche récoltée il y a moins de 24h, à effectuer un broyage fin puis une mise en suspension dans l'alcool à 30°.

Dans les deux cas, elles sont faciles à administrer mais s'éloignent souvent de l'utilisation traditionnelle (un extrait aqueux – la tisane – ou hydro-éthanolique la plupart du temps) car il y a administration de toutes les molécules que la plante contient, qu'elles soient lipophiles ou hydrophiles. En effet, ce procédé conduit à l'ingestion de l'intégralité des principes actifs de la plante.

2.3 Extraits^{25,26}

Les extraits sont des préparations obtenues à partir du trempage dans un ou des solvants qui sont ensuite évaporés. Ces solvants peuvent être l'eau, l'alcool, l'éther, le propylène-glycol, l'hexane...

On obtient un extrait dont la consistance est fluide, molle ou sèche. Les extraits se rapprochent souvent plus de l'usage traditionnel que les poudres.

- Extraits fluides : Les extraits fluides sont des préparations liquides dont, en général, 1 partie en masse ou en volume correspond à 1 partie en masse de drogue végétale. Le Drug Extract Ratio (DER) est de [1 :1].

Les extraits de plante standardisés sont, selon Phytoprevent® qui les fabrique et les distribue, des extraits fluides de plantes qui contiennent une quantité spécifique de principes actifs. Il y a une standardisation de toutes les étapes de culture (origine, identité de

²⁵ Floranet, *ibid.*, p38

²⁶ Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Pharmacopée européenne, *ibid.*, p38

la plante, partie de plante utilisée, procédés de cultures) de fabrication (macération/percolation, température, durée, pression lors de la fabrication, procédé de séchage, contrôles en cours de fabrication) afin d'obtenir un produit dont on connaît exactement la teneur en principes actifs. Le laboratoire PhytoPrevent en propose un large choix.

- Teintures : Les teintures sont des préparations liquides généralement obtenues soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 10 parties de solvant d'extraction, soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 5 parties de solvant d'extraction. Le DER est de [5-10 :1]

- Extraits mous : Les extraits mous ou fermes sont des préparations semi-solides préparées par évaporation ou évaporation partielle du solvant ayant servi à leur extraction.

- Extraits secs et nébulisats : Les extraits secs sont des préparations solides, obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Sauf indication dans la monographie d'une limite différente de perte à la dessiccation ou d'un essai de teneur en eau, les extraits secs présentent une perte à la dessiccation d'au maximum de 5 pour cent m/m.

Notion de DER : Drug Extract Ratio ou rapport drogue extrait

Le DER est le rapport entre la quantité de drogue initiale (exprimée en g ou kg) et la quantité de la préparation obtenue (extrait brut exprimé en g ou kg).

Il s'écrit de la façon suivante : [X :Y]

X correspond à la quantité drogue initiale (en g) et Y à la quantité d'extrait obtenu (en g)

Les paramètres capables d'influencer le calcul du DER sont les suivants : le type de drogue, la nature du solvant, la concentration de la drogue dans le solvant d'extraction, le type d'extraction (percolation, macération), le procédé de fabrication (durée, température, pression), le type d'appareil (extracteur, pression...).

Ce rapport facilite le calcul de la posologie journalière de l'extrait, en se basant sur la posologie traditionnelle de la plante selon la définition suivante :

La dose journalière d'extrait (exprimée en g) est le rapport entre la dose journalière de la drogue (exprimée en g) et le DER.

On peut ainsi calculer la posologie en équivalent de drogue contenu dans un comprimé ou dans une gélule renfermant à la fois extrait et excipients, en tenant compte de leurs proportions respectives. Le DER étant généralement connu par deux chiffres, il est possible de calculer approximativement un ordre de grandeur des posologies des phytomédicaments ou des compléments alimentaires traditionnellement utilisés. C'est ce qui a été réalisé dans les tableaux récapitulatifs de la partie 3.

3. Phytomédicaments et compléments alimentaires

3.1 Définitions

Phytomédicament : c'est un médicament à base de plante, pouvant revendiquer une action thérapeutique et ayant une action dans le traitement d'une pathologie mineure. C'est un médicament donc il possède une AMM et entre dans le monopole pharmaceutique. On ne peut le trouver en vente qu'en pharmacie.²⁷

Complément alimentaire : c'est un produit qui contient des plantes, qui ne peut revendiquer que des effets notionnels ou physiologique. Il ne possède pas d'AMM, n'entre pas dans le monopole pharmaceutique et se trouve donc en vente en pharmacie, dans les magasins biologiques, en supermarché, à domicile ou sur internet.²⁸

²⁷ Légifrance. Article L5221-1. Alinéa 16°. - [En ligne],

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&idSectionTA=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131117>, consulté le 17 novembre

²⁸ Légifrance. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. - [En ligne],

http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F00985CB5A0A67CF8FB0725E3349CFA0.tp djo13v_2?cidTexte=JORFTEXT00000638341&dateTexte=20131117, consulté le 17 novembre

3.2 Différences réglementaires²⁹

Il faut bien remarquer qu'en France, outre en tisane, les plantes peuvent être utilisées dans des phytomédicaments ou dans des compléments alimentaires. Il n'est pas toujours évident de distinguer ces deux catégories. Pourtant des différences importantes existent.

3.2.1 Plantes autorisées dans les phytomédicaments et dans les compléments alimentaires

Les spécialités à bases de plantes médicinales appartenant au monopole pharmaceutique constituent par définition des phytomédicaments.

Les compléments alimentaires peuvent contenir des plantes sorties du monopole et dont une liste de 148 est définie ainsi que des plantes alimentaires et des plantes déjà autorisées en Europe dans compléments alimentaires.

3.2.2 Qualité et sécurité

Le phytomédicament ou médicament à base de plante doit recevoir une AMM. L'AMM implique en théorie de mettre en évidence l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament. Cependant, pour les phytomédicaments, il s'agit d'une procédure d'enregistrement simplifiée (directive 2004/24/CE). Cette procédure permet aux laboratoires, pour les plantes ayant un usage traditionnel pendant au moins 30 ans dont 15 ans dans l'Union Européenne, de ne pas effectuer d'essais cliniques démontrant l'efficacité de la plante. Cependant, ils doivent s'appuyer sur les monographies de l'HMPC afin d'utiliser des plantes qui ont prouvé leur innocuité par une utilisation non problématique pendant la même période.

Les compléments alimentaires ne requièrent pas les mêmes critères qualité que ceux exigés

²⁹ ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Mélange pour préparations officinales de tisanes. [En ligne],

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d6465df0668996e75a6d3173122196cb.pdf, consulté le 28 octobre

pour les phytomédicaments. Pour leur mise sur le marché, seul un dépôt auprès de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) est nécessaire. Ils doivent avoir une qualité et sécurité alimentaire qui garantissent un usage sans risque. Ils ne sont soumis à aucune étude de toxicologie.

Les compléments alimentaires mis sur le marché ne sont pas soumis systématiquement à une évaluation scientifique préalable visant à garantir leur qualité. C'est le distributeur qui est responsable de la conformité de la mise sur le marché dans le respect des normes en vigueur, de sécurité et de non-tromperie du consommateur.³⁰

3.2.3 Efficacité et choix

De façon générale, si le choix est possible, il est préférable de privilégier l'usage d'un phytomédicament plutôt que d'un complément alimentaire, puisque la qualité du premier est censée être meilleure. Cependant, l'efficacité n'est pas directement liée à l'appartenance à l'une de ces catégories mais à la dose administrée.

Depuis 2006, la Commission Européenne (CE) impose aux fabricants d'apporter la preuve scientifique des allégations de santé décrites pour chaque produit. Il existe une liste des allégations fonctionnelles génériques autorisées par l'European Food Safety Authority (EFSA), pour lesquelles il n'est pas nécessaire d'apporter de preuve : elles concernent « le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme, les fonctions psychologiques et comportementales, l'amaigrissement ou le contrôle du poids, la satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire ». ³¹ Pour les plantes citées dans la partie 3, aucune allégation fonctionnelle générique n'a été retenue.

Pour les phytomédicaments, les doses de drogues végétales administrées sont liées à l'usage traditionnel. Cependant, dans certains cas, elles peuvent avoir un usage bien établi par des

³⁰ Le site santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Questions réponses sur les compléments alimentaires. [En ligne], <http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html>, consulté le 23 novembre

³¹ European Food Safety Authority - EFSA - Allégations de santé « fonctionnelles génériques » au titre de l'article 13. [En ligne], <http://www.efsa.europa.eu/fr/ndaclaims/ndaclaims13.htm>, consulté le 10 octobre.

études cliniques sous des formes et à une dose donnée.

Pour les compléments alimentaires, à terme, les allégations devront reposer sur des preuves scientifiques. Donc s'il y a une allégation, celle-ci repose sur des données cliniques fondées.

Enfin, si des plantes médicinales se trouvent dans la composition des compléments alimentaires, leur dose ne correspond pas à un usage thérapeutique.

4. Plantes traditionnellement employées dans le traitement des douleurs articulaires chroniques utilisées par voie orale

4.1 Plantes à iridoïdes

4.1.1 Harpagophyton - *Harpagophytum procumbens* (DC)

4.1.1.1 Généralités^{32,33,34,35,36,37}

Egalement appelé griffe du diable et appartenant à la famille des Pédaliacées, l'harpagophyton est une plante herbacée vivace grimpante ou rampante poussant dans la région aride du Kalahari s'étendant sur 900 000 km² entre l'Afrique du Sud, la Namibie et le Botswana. Son nom français lui vient de la forme de son fruit évoquant des grappins ou des crochets qui permettent la dissémination des graines en s'accrochant notamment au pelage

³² Vidal, guide des plantes qui soignent, ibid., p37

³³ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* D.C. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix - Draft. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf, consulté le 16 juillet 2013

³⁴ Gagnier J., Chrubasik S., Manheimer E., Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2004, 4: 13

³⁵ Mncwangi N., Chen W., Vermaak I. *et al.*, Devil's claw: a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. Journal of ethnopharmacology 143, 2012, 755-771

³⁶ Grant L., McBean D., Fyfe L. *et al.*, A review of the biological and potential therapeutic actions of Harpagophytum procumbens. Phytotherapy Research 21, 2007, 199-209

³⁷ Mahomed I., Ojewole A., Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. Phytotherapy Research 18, 2004, 982-989

d'animaux. Ses fleurs sont infundibuliformes et de couleur pourpre.

Harpagophytum procumbens et *Harpagophytum zeyheri* sont deux espèces très proches. La seconde contient une quantité plus faible de principes actifs.

Il est traditionnellement utilisé dans le sud de l'Afrique, depuis des siècles pour traiter notamment douleurs, fièvre, troubles digestifs, anorexie, diabète, arthrites, douleurs rhumatismales...

Cette plante a été introduite en Europe au début du XX^{ème} siècle et a été très utilisée par les herboristes notamment comme antalgique, anti-inflammatoire et comme traitement adjuvant des maladies articulaires.

La drogue, définie par la pharmacopée européenne, est constituée de la racine secondaire tubérisée. La poudre de racine, des extraits liquides hydroalcooliques et des extraits secs hydroalcooliques sont employés.

Photo et planche³⁸ :



Photo 1 : *Harpagophytum procumbens* DC



Planche 1 : *Harpagophytum procumbens* DC

³⁸ Wikiphyto - [En ligne], <http://www.wikiphyto.org/wiki/Accueil>, consulté le 15 octobre

4.1.1.2 Métabolites secondaires^{39,40,41,42}

Les constituants actifs de la plante sont essentiellement des iridoïdes qui sont des monoterpènes cycliques. Ils représentent environ 3% de la plante sèche. Au cours des années de recherche, de nombreux iridoïdes ont été isolés.

Ils sont aujourd'hui au nombre de 11 :

- harpagocumbide A
- harpagocumbide B
- 6-o-a-D-galactopyranosylharpagoside
- harpagoside
- harpagide
- 8-cinnamoylmyoporoside
- 8-o-feruloylharpagoside
- procumbide
- 6''-o-(p-coumaroyl)-procumbide
- 8-o-(p-coumaroyl)-harpagoside
- 8-o-(cis-p-coumaroyl)-harpagoside

³⁹ Mncwangi N., *ibid.*, p45

⁴⁰ Grant L., *ibid.*, p45

⁴¹ European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) - ESCOP Monographs: The scientific foundation for herbal medicine products. 2nd edition supplement 2009. United Kingdom : Thieme, 2009. 307

⁴² Qi J., Chen J., Cheng Z., *et al.*, Iridoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* D.C. (dewil's claw). *Phytochemistry* 67. 2006, 1372-1377

L'harpagoside semble être le métabolite principal.

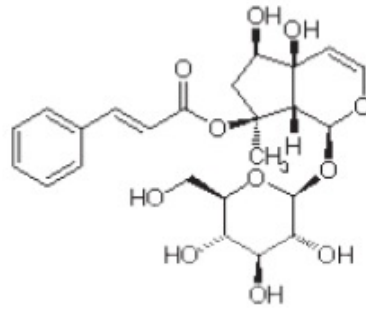


Figure 8 : Structure chimique de l'harpagoside

L'harpagoside et l'harpagide, seuls, semblent avoir une activité anti-inflammatoire moins marquée que lorsqu'ils sont utilisés avec le totum de la plante.

D'autre part, l'harpagophyton contient également des polysaccharides (stachyose, raffinose, saccharose, sucrose), des acides aminés (acide chlorogénique, acide cinnamique) des phytostérols (bétasitostérol, stigmastérol) ainsi que des triterpènes (acide ursolique, acide oléanique).

4.1.1.3 Propriétés pharmacologiques^{43,44,45}

Les propriétés anti-inflammatoire, analgésique, anti-arythmique et hypotensive de l'harpagophyton ont été amplement recherchées au cours des soixante dernières années.

⁴³ Mncwangi N., *ibid.*, p45

⁴⁴ Grant L., *ibid.*, p45

⁴⁵ ESCOP, *ibid.*, p48

Études *in vitro*

- L'activité anti-inflammatoire *in vitro* a été évaluée à partir d'extraits de racine tubérisée. Ces études ont montré l'inhibition de production de métalloprotéases (Schulze-Tanzil et al., 2004), l'inhibition de la libération de l'IL-6, IL-1 et du TNF α (Fiebich et al., 2001) ainsi que la suppression de la synthèse de PGE2 et de NO (Jang et al., 2003).

- En 2007, Aberham et al., résume l'ensemble de ces données par cette conclusion : « l'efficacité de l'harpagophyton sur la douleur et l'inflammation dans les pathologies telles que l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde s'expliquent par l'inhibition de production des médiateurs de l'inflammation ».

Études *in vivo*

- L'activité anti-inflammatoire et antirhumatismale a été évoquée dès 1957 par Zorn et al. En effet, à la suite d'injection sous cutanée et de prise orale sous forme d'infusion, il a été mis en évidence une diminution du gonflement des articulations.

- En 1970, Eicher et Koch, démontrent que l'harpagoside est un des principes actifs mais également que la plante utilisée dans son totum est plus efficace.

- En 2005, Ahmed et al., prouvent que l'harpagophyton et l'indométacine administrés chez les rats entraîne une réduction significative de l'inflammation.

- En 2005, Mahomed et Ojewole, montrent une action antalgique significative de l'harpagophyton sur des souris face à des douleurs nociceptives (chaleur, acide).

Essais cliniques^{46,47, 48,49 ,50,51}

- L'étude en double aveugle de *Schruffler et al.* réalisée en 1980 montre une légère amélioration dans le traitement des douleurs modérées, dues à des rhumatismes articulaires de la hanche ou du genou, dans le groupe prenant le traitement de phytothérapie versus le groupe prenant de la phénylbutazone.

- *Guyader et al.* ont montré en 1984 dans une étude clinique menée en double aveugle et comprenant 50 patients atteints de douleurs articulaires, une diminution significative de la douleur et une amélioration de l'amplitude de mouvements.

- *Chrubasik et al* montrent en 1999 dans une étude en randomisée et en double aveugle un soulagement supérieur de la douleur dans le groupe prenant de l'harpagophyton par rapport à celui recevant le traitement placebo. D'autre part, deux dosages d'harpagophyton ont été utilisés. Le plus élevé montre un plus grand nombre de patients soulagés.

- En 2000, l'étude en double aveugle de *Chantre et al.* montre une amélioration importante de la mobilité et du soulagement des douleurs spontanées dans le groupe prenant le traitement phytothérapique ainsi que dans le groupe prenant la diaicérine sans différence statistique entre les deux. De plus, il montre qu'il y a moins d'effets secondaires de type

⁴⁶ Grant L., *ibid.*, p45

⁴⁷ Chrubasik S., Künzel O, Thanner J. *et al.*, A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine* 12. 2005, 1-9

⁴⁸ Chrubasik S., Conradt C., Roufogalis B., Effectiveness of Harpagophytum Extracts and clinical efficacy. *Phytotherapy research* 18, 2004, 187-189

⁴⁹ Chantre P., Cappelaere A., Leblanc D., *et al.*, Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 7(3). 2000, 177-183

⁵⁰ Chrubasik S., Junck H., Breitschwerdt H. *et al.*, Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized placebo-controlled, double blind study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 16(2). 1999, 118-129

⁵¹ Long L., Soeken K., Ernst E. *et al.*, Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology* 40. 2001, 779-793

diarrhées dans le groupe prenant l'harpagophyton. Le traitement phytothérapique est donc équivalent en efficacité et assure une meilleure tolérance.

- En 2003, *Chrubasik et al.* ont montré la bonne tolérance d'une prise d'harpagophyton en suivant 73 patients sur une prise au long cours d'une durée d'un an .

4.1.1.4 Pharmacocinétique⁵²

- En 2001, *Loew et al.* montrent un lien certain entre la présence d'harpagoside dans le sang et l'inhibition de la synthèse des leucotriènes. La Cmax est atteinte en 1,3 à 2,5 heures. Il y a une relation linéaire d'une part entre la dose et la Cmax et d'autre part entre la dose et l'aire sous la courbe.

4.1.1.5 Posologie et mode d'administration^{53,54}

L'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) recommande afin de traiter les douleurs articulaires, l'administration de 2 à 5 grammes de drogue ou d'extrait sec ou aqueux, 3 fois par jour pendant au minimum 2 à 3 mois et contenant au minimum 1,2 % d'harpagoside.

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel d'une dose de 4,5g de drogue en 3 prises par jour sous forme de tisane afin de soulager les douleurs articulaires chroniques.

⁵² Loew D., Möllerfeld J., Schrödter A. *et al.*, Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *ex vivo*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69(5). 2001, 356-364

⁵³ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* D.C. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix, *ibid.*, p45

⁵⁴ ESCOP, *ibid.*, p48

4.1.1.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses^{55,56}

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

L'ESCOP rapporte l'apparition de légers troubles intestinaux de type diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales chez des individus sensibles et lors de l'utilisation de forts dosages.

Au niveau du Système Nerveux Central (SNC) sont rapportés des céphalées et des vertiges.

Au niveau dermatologique, il est mentionné des cas d'allergie avec réaction cutanée.

Contre-indications

L'harpagophyton ne sera pas utilisé en cas d'hypersensibilité à la substance active, en cas d'ulcère digestif ou duodéal.

Précautions d'emploi

En l'absence d'études appropriées, la prise d'harpagophyton sera déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

L'harpagophyton doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une pathologie cardiaque.

⁵⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* D.C. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix, *ibid.*, p45

⁵⁶ ESCOP, *ibid.*, p48

Interactions médicamenteuses

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse impliquant l'harpagophyton.

4.1.1.7 Réglementation^{57,58,59}

La racine secondaire tubérisée d'harpagophyton est inscrite sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française. Cette plante n'est pas sortie du monopole pharmaceutique donc n'est théoriquement pas présente dans la composition des compléments alimentaires en France. Cependant, l'harpagophyton fait partie des 300 plantes belges autorisées à rentrer dans la composition des compléments alimentaires belges et par le biais des procédures simplifiées, cette plante peut donc se trouver dans la composition des compléments alimentaires français.

La commercialisation de spécialités à base de racine secondaire tubérisée est autorisée en France et en Europe, selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

⁵⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* D.C. and/or *Harpagophytum zeyheri* decne, radix, *ibid.*, p45

⁵⁸ ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Liste A des plantes médicinales. [En ligne], http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b2bf6a79e477c97ad5931c04aa62ba4d.pdf, consulté le 16 juillet

⁵⁹ Moniteur Belge - Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes. 1997, 30898-30920

4.2 Plantes à dérivés salicylés

4.2.1 Reine des prés - *Filipendula ulmaria* (L.)

4.2.1.1 Généralités^{60,61,62,63,64}

Egalement appelé spirée ou ulmaire et appartenant à la famille des Rosacées, la reine des prés est une plante herbacée vivace d'Europe, poussant dans des lieux humides, mesurant de 60 cm à 1,20 m et à tige rougeâtre. Les fleurs sont blanches, de petite taille et à 5 pétales libres. Son nom spirée rappelle ses fruits globuleux spiralés et celui d'ulmaire est lié à la ressemblance de ses feuilles à celles de l'orme ou *Ulmus* en latin.

Elle est traditionnellement utilisée depuis les XVI^{ème} ou XVII^{ème} siècles pour traiter les symptômes du rhume, dans le traitement des douleurs articulaires mineures, pour faciliter l'élimination rénale et digestive ainsi que comme analgésique pour traiter les maux de tête et les douleurs dentaires. La forme la plus utilisée est la tisane, plus rarement la teinture.

La drogue, définie par la pharmacopée européenne, est constituée des sommités fleuries séchées.

⁶⁰ Vidal, guide des plantes qui soignent, *ibid.*, p37

⁶¹ F., Reconnaître facilement les plantes : par l'odorat, le goût, le toucher. 1^{ère} édition. Paris : Delachaux et Niestlé, 2004. 256 p.

⁶² Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos - Final. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal/_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500115355.pdf, consulté le 17 juillet 2013

⁶³ Harbourne N., Jacquier J., O'Riordan D., Optimisation of the aqueous extraction conditions of phenols from meadowsweet (*Filipendula ulmaria* L.) for incorporation into beverages. *Food chemistry* 116. 2009, 722-727

⁶⁴ Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Pharmacopée européenne, *ibid.*, p38

Photo et planche^{65,66} :



Photo 2 : *Filipendula ulmaria* (L.)



Planche 2 : *Filipendula ulmaria* (L.)

⁶⁵ Photoflora - [En ligne], <http://photoflora.free.fr/>, consulté le 15 octobre

⁶⁶ Wikiphyto, *ibid.*, p47

4.2.1.2 Métabolites secondaires^{67,68,69,70,71}

Les principaux constituants actifs de la plante sont des composés phénoliques :

- des salicylates (70%) : surtout sous forme de salicyaldéhyde et de salicylate de méthyle,
- des flavonoides (3-4%) : la quercetine, l'isoquercitine, le kaempférole, la spiraoéside, l'hypéroside, le rutoside...
- des tanins (1 à 12%) comme la rugosine D et la tellimagradine. Les tanins sont responsables de l'astringence.

L'acide salicylique et la quercetine semblent être les métabolites les plus actifs.

⁶⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos, *ibid.*, p55

⁶⁸ Harbourne N., *ibid.*, p55

⁶⁹ Drummond M., Harbourne N., Marete E., *et al.*, Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytotherapy research* 27. 2013, 588-594

⁷⁰ Barros L., Cabrita L., Vilas Boas M. *et al.*, Chemical biochemical and electrochemical assays to evaluate phytochemicals and antioxidant activity of wild plants. *Food chemistry* 127. 2011, 1600-1608

⁷¹ Shilova I., Semenov A., Suslov N., *et al.*, Chemical composition and biological activity of a fraction of meadowsweet extract. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009, 43-4

4.2.1.3 Propriétés pharmacologiques

Études *in vitro*^{72,73,74}

- En 1995, *Tunon et al.* montrent une action anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- En 2011, *Barros et al.* démontrent un fort pouvoir antioxydant de la plante, notamment par la présence en quantité importante de vitamine E ou tocophérol, de vitamine C ou acide ascorbique et d'acide gras insaturés. Cette propriété permet à cette plante de prendre une place intéressante dans une approche de traitement phytothérapeutique afin d'éviter les effets secondaires des traitements anti-inflammatoires classiques.

- *Rao et al.* en 2005 ainsi que *Comalada et al.* en 2006 ont respectivement montré une réduction de 40% et 76% de production de TNF α dans les macrophages murins suite à l'incubation de quercétine.

- En 2013, *Drummond et al.* que la reine des prés réduit l'activité du complément et l'activation des lymphocytes T. La quercétine principale constituant de la plante réduit l'expression de COX-2 dans les macrophages humains ainsi que l'activité des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF α).

⁷² Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos, *ibid.*, p55

⁷³ Barros L., *ibid.*, p57

⁷⁴ Shilova I. *ibid.*, p57

4.2.1.2 Pharmacocinétique⁷⁵

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique de la reine des prés.

4.2.1.3 Posologie et mode d'administration^{76,77}

La posologie de prise de la reine des prés est, chez l'adulte et les personnes âgées, d'après l'ESCOP, de 1 à 3 prises par jour de 2,5 à 6 grammes de drogue sous forme d'infusion contenant au minimum 1 ml/kg de substances volatiles.

L'utilisation ne doit pas excéder 4 semaines.

L'HMPC recommande la prise de 2,5 à 6 grammes de drogue par jour divisée en 3 prises sous forme d'infusion.

4.2.1.4 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses⁷⁸

Effets indésirables

Risque de saignements dus à l'action anti-agrégante plaquettaire des dérivés salicylés.

Contre-indications

La reine des prés sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la plante ou à l'un de ces composants. Une allergie aux dérivés salicylés constitue donc une contre-indication.

⁷⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos, *ibid.*, p55

⁷⁶ ESCOP, *ibid.*, p48

⁷⁷ ESCOP, *ibid.*, p48

⁷⁸ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos, *ibid.*, p55

Précautions d'emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant ou l'adolescent n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Interactions médicamenteuses

Il n'est pas recommandé d'utiliser la reine des prés de façon concomitante à la prise d'un traitement par AINS.

4.2.1.5 Réglementation^{79,80}

Les feuilles et sommités fleuries de la reine des prés sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de sommités fleuries de reine des prés est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des symptômes du rhume et des douleurs articulaires mineures.

⁷⁹ ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

⁸⁰ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos, *ibid.*, p55

4.2.2 Saule - *Salix alba* (L.)

4.2.2.1 Généralités^{81,82,83,84,85,86}

Le saule du genre *Salix* appartient à la famille des Salicacées. C'est un arbre commun mesurant de 6 à 25 m et poussant dans des régions tempérées. Les feuilles sont étroites et allongées en pointe au sommet. Les fleurs sont jaunâtres et poussent en chatons.

Le saule est utilisé de façon traditionnelle pour son écorce séchée, à laquelle il est conféré des propriétés antalgique et anti-inflammatoire. Il a été utilisé depuis le XVIII^{ème} siècle pour le traitement de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation.

La drogue, définie par la pharmacopée française, est constituée de jeunes branches entières ou broyées de différentes espèces de *Salix*.

⁸¹ Vidal, guide des plantes qui soignent, *ibid.*, p37

⁸² Couplan F., *ibid.*, p55

⁸³ Vlachoianis J., Cameron M., Chrusbasik S., A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytotherapy research* 23. 2009, 897-90

⁸⁴ Nahrstedt A., Schmidt M., Jäggi R., *et al.*, Willow bark extract: the contribution of polyphenols to the overall effect. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 157 13-14. 2007, 348-351

⁸⁵ ESCOP, *ibid.*, p48

⁸⁶ Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Pharmacopée européenne, *ibid.*, p38

Photo et planche^{87,88} :

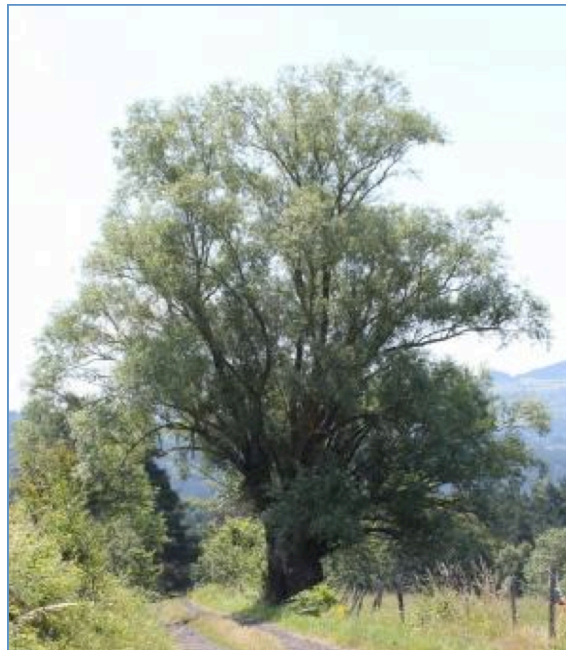


Photo 3 : *Salix alba* (L.)



Planche 3 : *Salix alba* (L.)

⁸⁷ Tela-botanica, [en ligne], <http://www.tela-botanica.org/site:accueil>, consulté le 15 octobre 2013

⁸⁸ Wikiphyto, *ibid.*, p47

4.2.2.2 Métabolites secondaires^{89,90,91,92,93,94}

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des acides phénols : salicylates : la salicine, la salicortine, la salidroside en quantité variable selon les espèce de *Salix*
- des flavonoïdes : la naringenine, l'isosalipurposide, l'eriodictyole
- des tanins condensés et des flavan-3-ols : l'épicatéchine, la gallocatechine

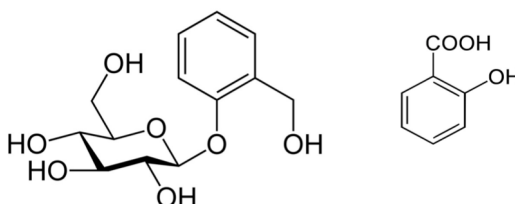


Figure 9 : Structure chimique de la salicine et de l'acide

La salicine est une prodrogue et un précurseur de l'acide salicylique et qui est le composant actif.

⁸⁹ Nahrstedt A., *ibid.*, p61

⁹⁰ ESCOP, *ibid.*, p48

⁹¹ Sharma S., Debasis S., Das H.D., *et al.*, Amelioration of collagen-induced arthritis by *Salix nigra* bark extract via suppression of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Food and chemical toxicology* 49. 2011, 3395-3406

⁹² Bonaterra G.A., Heinrich E.U, Kelber O., *et al.*, Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-1 (Proaktiv®) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine* 17. 2010, 1106-1113

⁹³ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Salix*, cortex - Final. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018256.pdf, consulté le 23 juillet 2013

⁹⁴ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on salicis cortex (Willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018258.pdf, consulté le 23 juillet 2013

4.2.2.3 Propriétés pharmacologiques

Études *in vitro*^{95,96,97}

- En 2011, *Vlachojannis et al.* montrent contrairement à ce que l'on pourrait penser, une différence de mécanisme d'action, d'efficacité et d'effets secondaires entre le saule et l'aspirine. En effet, le saule contient une prodrogue inactive : la salicine. La dose journalière de salicine convertie en acide salicylique n'est pas suffisante pour produire une action antalgique. Son action analgésique et anti-inflammatoire serait due également aux autres composants : flavonoïdes et polyphénols.

- En 2010, *Bonaterra et al.* montrent que le saule a une action inhibitrice sur la COX-2 et sur la LOX ainsi qu'une action anti-oxydante.

Études *in vivo*⁹⁸

- En 2010, *Poblocka-Olech et al.* montrent une non atteinte de la muqueuse gastrique à la différence de l'aspirine.

- En 2011, *Sharma et al.* montrent une réduction des symptômes chez le rat : gonflement des pattes, gonflement des articulations, érosion osseuse, atteinte des cartilages suite à l'administration d'extrait de saule. D'autre part, on constate une chute au niveau basal des cytokines de l'inflammation (IL1, IL6, TNF α).

⁹⁵ Nahrstedt A., *ibid.*, p61

⁹⁶ Bonaterra G.A., *ibid.*, p63

⁹⁷ Vlachojannis J., Magora F., Chrubasik S., Willow species and aspirin: different mechanism of actions. *Phytotherapy research* 25. 2011, 1102-1104

⁹⁸ Sharma S., *ibid.*, p63

Essais cliniques⁹⁹

- En 2004, *Lardos et al.* ont montré au cours d'un essai clinique versus Diclofénac que la quantité de salicine n'était pas corrélée à l'efficacité prouvant de ce fait que d'autres métabolites étaient actifs.

- En 2001, *Schmid et al.* ont mis en évidence à travers une étude standardisée en double aveugle versus placebo, l'action antalgique de l'extrait de saule chez des patients arthrosiques. De plus, cette étude a montré la bonne tolérance du traitement phytothérapique. Enfin, cette étude a permis de mettre en évidence que l'action n'était pas uniquement due à la salicine mais également à d'autres constituants de l'extrait.

4.2.2.4 Pharmacocinétique¹⁰⁰

L'administration de saule entraîne bien un pic d'acide salicylique dans le sérum.

⁹⁹ Schmid B., Lüdtke R., Selbmann H-K., *et al.*, Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled double blind clinical trial. *Phytotherapy research* 15. 2011, 344-350

¹⁰⁰ Schmid B., *ibid.*, p66

4.2.2.5 Posologie et mode d'administration^{101,102,103}

L'ESCOP recommande la prise de 1 à 3 grammes d'écorce séchée en infusion, trois à quatre fois par jour. La prise unique ou la dose journalière doivent contenir entre 120 mg et 240 mg de salicine.

Selon l'ESCOP, l'écorce de saule doit contenir entre 4 et 8 % de salicine alors que selon la pharmacopée européenne elle doit contenir au moins 1,5 % de cette substance.

L'HMPC recense un usage traditionnel et un usage bien établi. L'usage traditionnel indique la prise de saule sous forme d'extraits secs ou liquides, de teintures ou de poudre. L'usage bien établi indique une dose quotidienne sous la forme d'un extrait sec dosé de 480 à 600 mg.

Dans les deux usages, la durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines.

¹⁰¹ ESCOP, *ibid.*, p48

¹⁰² Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Salix*, cortex - Final, *ibid.*, p63

¹⁰³ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on salicis cortex (Willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use, *ibid.*, p63

4.2.2.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses^{104,105,106}

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

L'HMPC rapporte des risques de réaction allergique comme des éruptions, du prurit, la survenue d'une crise d'asthme, un exanthème. D'autre part, des troubles gastro-intestinaux peuvent apparaître comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées ou des dyspepsies. La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

Contre-indications

Le saule sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante ou ayant déjà fait une réaction allergique aux salicylates d'après l'étude réalisée en 2003 par *Boullata et al.*

Il sera également contre-indiqué chez l'asthmatique car peut entraîner des crises d'asthme sévères, en cas d'ulcère, au cours du troisième trimestre de grossesse et en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Précautions emploi

L'utilisation du saule n'est pas recommandée chez les enfants, les adolescents, la femme

¹⁰⁴ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Salix*, cortex - Final, *ibid.*, p63

¹⁰⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on salicis cortex (Willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use, *ibid.*, p63

¹⁰⁶ Vlachojannis J., Willow species and aspirin: different mechanism of actions. *ibid.*, p65

enceinte au premier et au deuxième trimestre ainsi que chez la femme allaitante.

En cas d'insuffisances hépatique ou rénale sévères, d'anomalie de la coagulation, la prise de saule doit être effectuée sous contrôle médical.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le saule de façon concomitante à la prise d'un traitement par AINS.

Interactions médicamenteuses

L'HMPC indique que le saule peut augmenter l'effet des anticoagulants comme les dérivés coumariniques.

En 2005, *Clauson et al.* indiquent qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine dus à des modes d'action différents.

4.2.2.7 Réglementation^{107,108,109}

Les écorces de tiges et feuilles de saule sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française. Cette plante n'est pas sortie du monopole pharmaceutique donc n'est théoriquement pas présente dans la composition des compléments alimentaires en France. Cependant, le saule fait partie des 300 plantes belges autorisées à rentrer dans la composition des compléments alimentaires belges et par le biais des procédures simplifiées, cette plante peut donc se trouver dans la composition des compléments alimentaires français.

La commercialisation de spécialités à base d'écorce de tiges et de feuilles de saule est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des symptômes du rhume, des maux de tête, des douleurs articulaires mineures.

¹⁰⁷ ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

¹⁰⁸ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Salix*, cortex - Final, *ibid.*, p63

¹⁰⁹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on salicis cortex (Willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use, *ibid.*, p63

4.3 Plantes à flavonoïdes

4.3.1 Cassis - *Ribes nigrum* (L.)

4.3.1.1 Généralités^{110,111,112,113, 114,115}

Egalement appelé groseillier noir ou cassissier et appartenant à la famille des Grossulariacées, le cassis est un arbrisseau mesurant jusqu'à 1,5 m. Il est originaire des régions tempérées d'Europe et d'Asie. Ses fleurs sont rougeâtres à l'intérieur et verdâtres à l'extérieur. Elles forment des grappes pendantes. Ses feuilles sont vert foncé sur le dessus et vert pâle dessous. Elles sont lobées, dentées, très odorantes à l'état frais et légèrement poilues à la face supérieure. Le fruit est une baie noire et brillante poussant en grappe.

Il est utilisé en médecine traditionnelle européenne pour traiter les troubles inflammatoires comme les maladies rhumatismales.

L'ESCOP reconnaît l'usage médicinal des feuilles de cassis comme traitement adjuvant des troubles rhumatismaux.

La drogue, définie par la pharmacopée française et européenne, est constituée des feuilles séchées.

¹¹⁰ Vidal, guide des plantes qui soignent, ibid, p37

¹¹¹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Ribes nigrum* L., folium. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/07/WC500094204.pdf, consulté le 24 juillet 2013

¹¹² Garbacki N., Tits M., Angenot L., *et al.*, Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. BMC Pharmacology. 2004, 4:25

¹¹³ ESCOP, ibid., p48

¹¹⁴ WikiPhyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne], <http://www.wikiphyto.org/wiki/Cassis>, consulté le 24 juillet 2013

¹¹⁵ Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé - Pharmacopée européenne, ibid., p38

Photo et planche¹¹⁶ :



Photo 4 : *Ribes nigrum* (L.)



Planche 4 : *Ribes nigrum* (L.)

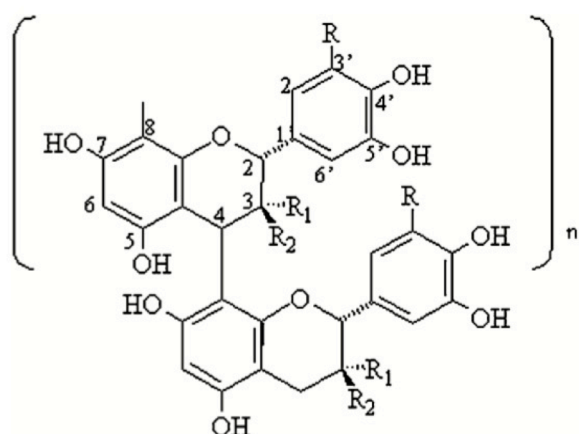
¹¹⁶ Wikiphyto, ibid., p47

4.3.1.2 Métabolites secondaires^{117,118,119}

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des flavonoïdes : le kaempférol et la quercitine
- des tanins condensés : des proanthocyanidines sous forme de polymères ainsi que des prodelphinidines
- des dérivés de l'acide hydroxycinnamique : l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide coumarinique
- des glycérolipides
- de l'acide ascorbique
- des traces d'huile essentielle

Les tanins condensés seraient responsables des propriétés anti-inflammatoires.



R = H, R₁ = H, R₂ = OH → Procyanidine de type catéchine
R = OH, R₁ = H, R₂ = OH → Prodelphinidine de type catéchine
R = OH, R₁ = OH, R₂ = H → Prodelphinidine de type épigallocatechine

Figure 10 : Structure chimique de quelques tanins condensés de feuille de cassis

¹¹⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Ribes nigrum* L., folium, ibid., p70

¹¹⁸ Garbacki N., ibid., p70

¹¹⁹ ESCOP, ibid., p48

4.3.1.3 Propriétés pharmacologiques

Études *in vitro*^{120,121}

- En 2002, *Garbacki et al.* ont mis en évidence une forte diminution de la production de PGE₂ dans des cultures de chondrocytes humains suite à l'action de trois prodelphinidines.

Or les PGE₂ produit par les COX pourraient avoir un rôle de médiateur de l'IL1 dans la dégradation du cartilage d'après *Chin et Lin* en 1998 et inhiber la prolifération de cellules d'après *Steinberg et Sledge* en 1991.

D'autre part, les prodelphinidines et les proanthocyanidines agiraient sur le métabolisme des chondrocytes en stimulant la production de collagène de type II et de protéoglycanes.

- *Garbacki et al., 2005* montrent une activité anti-inflammatoire grâce à une baisse de la régulation des ICAM et VCAM. Il s'agit de protéines d'adhésion cellulaires qui permettent l'adhésion des lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles à l'endothélium vasculaire. Ceci entraîne une diminution de la production de TNF α et d'IL1 qui sont les médiateurs principaux de l'inflammation.

Études *in vivo*¹²²

- En 2004, *Garbacki et al.* montrent une diminution de l'œdème des pattes de rat grâce à l'action des proanthocyanidines. C'est une action dose dépendante. D'autre part, ces tanins condensés permettent de diminuer significativement la quantité de TNF α , d'inhiber la synthèse l'IL1. Ils n'ont cependant pas d'action sur la production d'IL6 ni d'IL10. L'indométhacine, quant à elle, réduit la production de ces quatre médiateurs de l'inflammation.

¹²⁰ Garbacki N., Angenot L., Bassleer C. *et al.*, Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn-Schiederberg's Arch Pharmacology* 365. 2002, 434-441

¹²¹ Garbacki N., Kinet M., Nusgens B., *et al.*, Proanthocyanidins, from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM and VCAM-1. *Journal of inflammation*. 2005, 1-12

¹²² Garbacki N., *ibid.*, p70

4.3.1.4 Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique des métabolites des feuilles de cassis.

4.3.1.5 Posologie et mode d'administration^{123,124}

L'ESCOP recommande la prise d'infusion de 250 à 500 ml contenant de 20 à 50 grammes de drogue par litre contenant au minimum 1,5 % de flavonoïdes. On peut aussi consommer les feuilles de cassis sous la forme d'un extrait fluide à raison de 5 ml deux fois par jour avant le repas.

L'HMPC indique un usage traditionnel en prise orale sous forme de tisanes contenant 2 à 4 grammes de drogue trois fois par jour. On peut aussi consommer les feuilles de cassis sous la forme d'extrait sec aqueux à 169 mg une à trois fois par jour.

4.3.1.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses¹²⁵

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

Il n'a été rapporté aucun effet indésirable par l'HMPC.

¹²³ ESCOP, *ibid.*, p48

¹²⁴ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Ribes nigrum* L., folium - Final. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/07/WC500094130.pdf, consulté le 24 juillet 2013

¹²⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Ribes nigrum* L., folium, *ibid.*, p70

Contre-indications

Le cassis sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante. Il sera également contre-indiqué dans les pathologies où les apports hydriques sont à restreindre comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.

Précautions emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant ou l'adolescent n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le saule de façon concomitante à la prise d'un traitement diurétique.

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'HMPC.

4.3.1.7 Réglementation^{126,127}

Les feuilles et les fruits de cassis sont inscrits sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de feuilles de cassis est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

¹²⁶ ANSM, Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

¹²⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Ribes nigrum* L., folium - Final, *ibid.*, p74

4.3.2 Frêne - *Fraxinus excelsior* (L.)

4.3.2.1 Généralités^{128,129}

Le frêne est un arbre appartenant à la famille des *Oléacées* poussant dans les régions tempérées d'Europe et en Asie occidentale. Son nom vient du latin *fragasus* voulant dire rude et *excelsior* signifiant élancé. Le frêne est donc un grand arbre résistant. Il mesure 20 à 30 m et possède une écorce grise lisse qui se fissure avec l'âge. Les feuilles sont allongées, dentées, opposées et composées de 7 à 13 folioles. Leur couleur verte est plus prononcée sur le dessus et plus pâle sur le dessous. Les fleurs brunâtres poussent en bouquets à l'extrémité des rameaux d'avril à mai. Les fruits ou samares sont ailés et pendants et ils renferment une seule graine.

Les propriétés du frêne sont connues depuis les temps anciens. En effet, Hippocrate, père de la médecine, l'utilisait déjà pour comme diurétique et dans le traitement des douleurs rhumatismales.

Elle est traditionnellement utilisée depuis le XX^{ème} siècle pour ses propriétés antipyrétiques et antirhumatismales.

La drogue constituée des feuilles séchées possède une monographie à la pharmacopée Européenne.

¹²⁸ Couplan F., *ibid.*, p55

¹²⁹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Fraxinus excelsior*L. Or *Fraxinus angustifolia*, folium. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128827.pdf, consulté le 30 juillet 2013

Photo et planche¹³⁰ :



Photo 5 : *Fraxinus excelsior* (L.)



Planche 5 : *Fraxinus excelsior* (L.)

¹³⁰ Tela-botanica, ibid., p62

4.3.2.2 Métabolites secondaires^{131,132}

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des sécoiridoïdes : l'oleuropéine et le ligstroside
- des dérivés phénoliques : le verbascoside
- des flavonoïdes : la quercétine et la rutine
- des coumarines : l'esculine, la scopoletine, l'isoscopolétine, l'isoscopolamine
- des sucres : le mannitol, le fructose, le glucose, le sorbitol, le galactose, le mannotrirose et le stachyose

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et le rôle de chacun des composants.

4.3.2.3 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vitro*^{133,134}

- En 2007, *Gundermann K.J. et al.* ont montré *in vitro* la forte diminution de la production de 3-nitrotyrosine, de TNF α et de COX-2 qui sont des marqueurs important de l'inflammation par le produit Phytodolor®. Ce produit contient l'extrait STW1. 20 gouttes soit 1,1 mL contiennent l'équivalent de 285,5 mg de *Populus tremula*, l'équivalent de 95 mg de *Solidago virgaurea* et l'équivalent de 95 mg d'écorce sèche de *Fraxinus excelsior*.

Cette étude *in vitro* a été confirmée *in situ* chez du tissu de rat et de cochon d'Inde. Une

¹³¹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Fraxinus excelsior*L. Or *Fraxinus angustifolia*, folium, *ibid.*, p76

¹³² Caligiani A., Tonelli L., Palla G., *et al.*, Looking beyond sugars: phytochemical profiling and standardization of manna exudates from Sicilian *Fraxinus excelsior*. *Filoterapia*. 2013

¹³³ Gundermann K.J., Müller J., Phytodolor® - Effects and efficacy of herbal medicine. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 157 13-14. 2007, 343-347

¹³⁴ NATRX - Natural prescriptions. [En ligne], <http://www.natrx.com.au/epages/nms.sf/?ObjectPath=/Shops/nms/Products/9008/SubProducts/9008-0001>, consulté le 24 octobre

inhibition des prostaglandines comparable à celle obtenue avec l'indométacine a été démontrée. De plus, une inhibition de la synthèse d'histamine et de leucotriène est a noté pour le modèle cochon d'Inde.

Etudes *in vivo*^{135,136}

- En 1992, *Ghazaly et al.* ont montré une action similaire du produit Phytodolor® à celle du Diclofénac®. L'inflammation au niveau des pattes des rats est significativement réduite.

- En 1999, *Klein-Galczinsky C.* a montré les propriétés anti-inflammatoire et antalgique du frêne par des tests pharmacologiques. Puis dans un second temps, cette étude a prouvé que l'écorce de frêne avait la même efficacité que les AINS à leur dosage moyen cependant sans présenter autant d'effets secondaires que ces derniers.

- En 2001, *Long et al.* ont montré que Phytodolor® avait la même efficacité que les AINS mais pouvait provoquer des effets secondaires du type fièvre.

- En 2007, *Gundermann K.J. et al.* ont montré *in vivo* un effet anti-inflammatoire par réduction de l'œdème de pattes de souris comparable à celui du Diclofénac® à 3 mg par le produit Phytodolor®. De plus, des actions antalgique et antipyrétique ont été mises en évidence.

Au cours de cette étude il n'a pas été montré d'effets secondaires ni de diminution d'effet avec le temps.

4.3.2.4 Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique des métabolites secondaire des feuilles ou de l'écorce de frêne.

¹³⁵ Long L., *ibid.*, p51

¹³⁶ Ghazaly M., Khayyal M.T., Okpanyi S.N, *et al.*, Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. *Arzneimittelforschung* 42. 1992, 333-336

4.3.2.5 Posologie et mode d'administration¹³⁷

L'HMPC indique un usage traditionnel en prise orale soit sous forme d'infusion de feuilles contenant 10 à 30 grammes de drogue dans 1 litre d'eau, en deux à trois prises par jour, soit sous forme de décoction de feuilles contenant 20 grammes de drogue dans 1 litre d'eau en deux à trois prises par jour.

4.3.2.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses^{138,139}

Toxicité aiguë

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité due à des doses répétées.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

Il n'a été rapporté aucun effet indésirable par l'HMPC.

Contre-indications

Le frêne sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante. Il sera également contre-indiqué dans les pathologies où les apports hydriques sont à restreindre comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.

¹³⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia*, folium - Final. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-

[_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128830.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128830.pdf), consulté le 30 juillet 2013

¹³⁸ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Fraxinus excelsior* L. Or *Fraxinus angustifolia*, folium, *ibid.*, p76

¹³⁹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia*, folium - Final, *ibid.*, p80

Précautions emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant ou l'adolescent n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'HMPC.

4.3.2.7 Réglementation^{140,141}

Les feuilles de frêne sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de feuilles de frêne est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

¹⁴⁰ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

¹⁴¹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia*, folium - Final, *ibid.*, p80

4.3.3 Ortie - *Urtica dioica* (L.)

4.3.3.1 Généralités^{142,143,144,145}

L'ortie est une plante vivace herbacée cosmopolite appartenant à la famille des Urticacées. Elle mesure de 60 cm à 1,5 m de hauteur et pousse dans des terres riches en azote, dans les décombres ou dans les fossés. La tige et les feuilles sont couvertes de poils urticants. Les feuilles sont opposées, ovales, dentées et vert foncé. Les fleurs verdâtres poussent en grappes et sont visibles de juin à septembre. Les fleurs mâles et femelles poussent sur des pieds différents. Le fruit est ovale et lisse.

Les propriétés de l'ortie sont connues depuis les temps anciens en effet, à travers les écrits de Dioscoride (médecin, pharmacologue et botaniste) nous savons que les Grecs anciens l'utilisaient déjà.

Elle est traditionnellement utilisée depuis le XVI^{ème} siècle pour ses propriétés tonique intestinale, diurétique, antitussive, cicatrisante ou encore hémostatique.

La drogue, définie par l'ESCOP, est constituée des feuilles séchées et des sommités fleuries de *Urtica dioica* et *Urtica urens*.

¹⁴² Vidal, Le guide des plantes qui soignent, *ibid.*, p37

¹⁴³ Couplan F., *ibid.*, p55

¹⁴⁴ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium. [En ligne], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100760.pdf, consulté le 24 juillet 2013

¹⁴⁵ ESCOP, *ibid.*, p48

Photo et planche^{146,147} :



Photo 6 : *Urtica dioica* (L.)



Planche 6 : *Urtica dioica* (L.)

¹⁴⁶ Wikiphyto, ibid., p47

¹⁴⁷ Tela-botanica, ibid., p62

4.3.3.2 Métabolites secondaires¹⁴⁸

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des flavonoïdes : le kaempférol, l'isorhamnetine et la quercétine,
- des esters de l'acide caféique,
- de l'acide chlorogénique,
- des minéraux.

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et le rôle de chacun des composants.

4.3.3.3 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vitro*^{149,150}

- En 1999, *Riehemann et al.* ont montré une inhibition de la transcription du facteur NF-κB dans les cellules T, les macrophages et les cellules épithéliales. Or ce facteur contrôle l'expression de nombreux facteurs anti-inflammatoires dont des cytokines, des molécules impliquées dans l'adhésion aux cellules endothéliales ainsi que des enzymes inflammatoires comme la COX-2.

- En 2013, *Johnson et al.* indiquent également une action d'inhibition des cellules dendritiques myéloïdes ainsi qu'une inhibition du facteur NF-κB. Le mécanisme d'action de l'ortie reste cependant mal compris et nécessiterait des recherches complémentaires.

¹⁴⁸ ESCOP, *ibid.*, p48

¹⁴⁹ Riehemann K., Behnke B., Schulze-Osthoff K., Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-κB. *FEBS Letters* 442. 1999, 89-94

¹⁵⁰ Johnson T., Sohn J., Inman W., *et al.*, Lipophilic stinging nettle extracts possess potent anti-inflammatory activity, are not cytotoxic and may be superior to traditional tinctures for treating inflammatory disorders. *Phytomedicine* 20. 2013, 143-147

Etudes *in vivo*¹⁵¹

- En 2007, *Chrubasik et al.* ont montré une différence entre des extraits aqueux et des extraits hydro-alcooliques. Seul l'extrait hydro-alcoolique possède un effet anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

4.3.3.4 Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique des feuilles séchées et des sommités fleuries d'ortie.

¹⁵¹ Chrubasik J., Roufogalis B., Wagner H., *et al.*, A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, part I: herba urticae. *Phytomedicine* 14. 2007, 423-435

4.3.3.5 Posologie et mode d'administration^{152,153}

L'ESCOP recommande la prise d'infusion contenant de 3 à 5 grammes de drogue en trois prises par jour. On peut consommer les feuilles de d'ortie sous la forme d'un extrait hydroalcoolique à raison de 8 à 12 g en deux prises par jour. La prise de la forme teinture est de 2 à 6 ml par jour en trois prises. Enfin, le jus de feuille d'ortie peut être pressé à raison de 15 ml jusqu'à trois fois par jour.

L'HMPC indique un usage traditionnel en prise orale sous forme de tisanes contenant 2 à 4 grammes de drogue trois à six fois par jour.

La durée du traitement ne doit pas excéder 4 semaines.

4.3.3.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses^{154,155}

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC ni par l'ESCOP.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

¹⁵² Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium, ibid., p82

¹⁵³ ESCOP, ibid., p48

¹⁵⁴ ESCOP, ibid., p48

¹⁵⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Urtica dioica* L. ; *Urtica urens* L., folium - Final. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-

[_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100762.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100762.pdf), consulté le 24 juillet 2013

Effets indésirables

L'HMPC rapporte des risques de troubles gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements, ou des diarrhées. D'autre part, des réactions allergiques type prurit, ou exanthème peuvent apparaître. La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

Contre-indications

L'ortie sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante. Elle sera également contre-indiquée dans les pathologies où les apports hydriques sont à restreindre comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.

Précautions emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'HMPC.

4.3.3.7 Réglementation^{156,157}

Les parties aériennes d'ortie sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de feuilles d'ortie est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

¹⁵⁶ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

¹⁵⁷ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Urtica dioica* L. ; *Urtica urens* L., folium - Final, *ibid.*, p86

4.4 Plantes à acides triterpéniques pentacycliques

4.4.1 Boswellia - *Boswellia serrata* (Roxb.)

4.4.1.1 Généralités^{158,159}

Le boswellia est un arbre de taille moyenne de la famille des Burséracées. Il s'agit d'un genre regroupant une vingtaine d'espèces. Les feuilles sont alternes et composées. Les fleurs sont de petite taille et peuvent aller du blanc au rose. Il s'agit d'une plante qui pousse dans les régions arides d'Afrique et d'Asie. Sa gomme résineuse sèche (guggul) est récupérée deux à trois fois par an en effectuant des entailles dans l'arbre.

Cette résine est connue et utilisée depuis des siècles. Elle est citée dans la Bible et était utilisée dans la médecine ayurvédique. Cette gomme était traditionnellement utilisée dans le traitement du diabète, des troubles cardiovasculaire, des troubles neurologiques et des maladies de peau. Aujourd'hui, son principal usage est celui d'agent anti-inflammatoire pour le traitement des maladies articulaires chroniques. Il s'agit d'une drogue émergente.

La drogue, définie par l'ESCOP et la pharmacopée européenne, est constituée de la résine des branches ou du tronc de *Boswellia serrata*.

¹⁵⁸ WikiPhyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne],

http://www.wikiphyto.org/wiki/Encens_indien, consulté le 17 septembre 2013

¹⁵⁹ ESCOP, *ibid.*, p48

Photo et planche : ^{160,161}



Photo 7 : *Boswellia serrata* (Roxb.)



Planche 7 : *Boswellia serrata* (Roxb.)

¹⁶⁰ Wikiphyto, ibid., p47

¹⁶¹ The Chopra Center - [En ligne], <http://www.chopra.com/community/online-library/ayurvedic-herbs-foods/boswellia>, consulté le 15 octobre 2013

4.4.1.2 Métabolites secondaires^{162,163}

Les principaux constituants actifs de la résine sont :

- des acides pentacycliques triterpéniques dont les principaux sont :
 - l'acide 3-acétyl-11-céto- β -boswellique (AKBA)
 - l'acide 11-céto- β -boswellique (KBA)
 - l'acide α -boswellique (α BA)
 - l'acide β -boswellique (β BA)
 - l'acide 3-acétyl- α -boswellique (A α BA)
 - l'acide 3-acétyl- β -boswellique (A β BA)
- des acides tétracycliques terpéniques
- des huiles essentielles volatiles dont le thujène, le phéllandrène et le pinène
- des polysaccharides

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et le rôle de chacun des composants.

¹⁶² ESCOP, *ibid.*, p48

¹⁶³ Gerbeth K., Hüscher J., Fricker G., *et al.*, *In vitro* metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from *Boswellia serrata* gum resins. *Fitoterapia* 84. 2013, 99-106

4.4.1.3 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vitro*^{164,165,166}

- En 2010, *Blain et al.* ont démontré que le boswellia diminuait *in vitro* la dégradation de la matrice cartilagineuse par diminution notamment de la prostaglandine E2 et de la COX-2 et donc par diminution de la production des facteurs pro-inflammatoires.
- En 2011, *Ammon et al.* ont prouvé que les acides boswelliques inhibaient la synthèse de NF-κB, du TNFα, de l'IL-1 et de l'IL-6 donc des médiateurs de l'inflammation. De plus, il a été mis en évidence un impact important du boswellia au niveau immunitaire.
- En 2011, *Abdel-Tawab et al.* ont montré que l'effet pharmacologique du boswellia n'était pas dû, comme supposé, à l'inhibition de la production de leucotriènes par les acides boswelliques, mais par une inhibition de la synthèse de prostaglandine E synthétase et de la cathépsine G.

¹⁶⁴ Abdel-Tawab M., Werz O., Schubert-Zsilavec M., Boswellia serrata: an overall assessment of *in vitro*, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. Clinical pharmacokinetics 50. 2011,349-369

¹⁶⁵ Ammon H.P.T, Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. Phytomedicine 17. 2010, 862-867

¹⁶⁶ Blain E.J, Ali A.Y., Duance V.C., *Boswellia frereana* suppresses cytokine-induced matrix metalloproteinase expression and production of pro-inflammatory molecules in articular cartilage. Phytotherapy research 24. 2010, 905-912

Etudes *in vivo*^{167,168}

- En 2011, *Sengupta et al.* ont montré que le boswellia possède une efficacité anti-inflammatoire et augmente la production de glycosaminoglycanes dans les chondrocytes. Cependant, la biodisponibilité du boswellia est assez faible (30%) ce qui contraint à faire des formes enrichies.

- En 2013, *Chopra et al.* ont prouvé une diminution significative de la douleur et une amélioration de la fonction articulaire après 6 mois de traitement par boswellia. Une attention particulière sera à porter sur les transaminases qui ont semblé augmenter au cours du traitement.

4.4.1.4 Pharmacocinétique^{169,170}

- En 2011, *Abdel-Tawab et al.* montrent que les acides boswelliques AKBA et KBA sont retrouvés en faible concentration dans le plasma humain.

- En 2013, *Gerbeth et al.* ont montré que les six acides boswelliques principaux sont retrouvés dans le cerveau de rat après une administration orale de 8 heures. Les acides α BA et β BA sont fortement métabolisés contrairement aux acides A α BA et A β BA.

¹⁶⁷ Chopra A., Saluja M., Tillu G. *et al.*, Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology* 52. 2013, 1408-1417

¹⁶⁸ Sengupta K., Kolla J.N., Krishnaraju A.V., *et al.*, Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin: a novel *Boswellia serrata* extract. *Molecular and cellular biochemistry* 354. 2011, 189-197

¹⁶⁹ Gerbeth K., *ibid.*, p90

¹⁷⁰ Abdel-Tawab M., *ibid.*, p91

4.4.1.5 Posologie et mode d'administration¹⁷¹

L'ESCOP recommande chez l'adulte, pour le traitement des douleurs articulaires, une prise de 250 à 1200 mg d'extrait alcoolique sec de boswellia par jour, répartie en trois prises. Les extraits secs doivent contenir approximativement 65 % d'acides organiques.

4.4.1.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses¹⁷²

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'ESCOP.

Toxicité chronique

L'ESCOP rapporte deux cas de neutropénie après un usage prolongé et de plus de 10 g d'extrait sec par jour.

Effets indésirables

L'ESCOP rapporte des effets secondaires probablement liés à la drogue comme des douleurs intestinales, des reflux gastriques, une perte d'appétit, des nausées avec vomissements, des diarrhées et des irritations locales prurigineuses de la peau.

Contre-indications

Le boswellia sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante.

Il n'a été rapporté aucune contre-indication par l'ESCOP.

Précautions d'emploi

L'utilisation du boswellia sera réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

¹⁷¹ ESCOP, ibid., p48

¹⁷² ESCOP, ibid., p48

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'ESOP.

4.4.1.7 Réglementation^{173,174}

Le boswellia n'est pas inscrit sur la liste A des plantes médicinales, ni ne fait l'objet d'une monographie par l'HMPC de l'EMA. Sa commercialisation dans les phyto-médicaments n'est donc pas possible en France.

Selon la réglementation belge, il est possible d'utiliser le boswellia dans les denrées alimentaires ou sous forme pré-dosée à condition d'en avoir fait une notification préalable.

Un dossier de notification doit être introduit en double exemplaire et comporter au moins les données suivantes : la nature du produit, la liste des ingrédients du produit (qualitative et quantitative), l'analyse nutritionnelle du produit et des données qualitatives et quantitatives concernant les substances actives significatives connues ou des marqueurs, par unité et par portion journalière, la toxicité et la stabilité, l'étiquetage du produit, l'engagement de procéder à des analyses fréquentes et à des moments variables du produit et de tenir les résultats à la disposition du Service et la preuve de paiement d'une redevance par produit notifié au compte du Service. Cette redevance est irrécouvrable.

Dans ces conditions, le boswellia peut se retrouver dans les compléments alimentaires belges puis sur le marché français. En effet, la réglementation permet aux plantes déjà autorisées en Europe dans les compléments alimentaires, d'entrer dans la composition des compléments alimentaires français.

¹⁷³ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

¹⁷⁴ Moniteur belge - Arrêté royal relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou préparations de plantes contenant des plantes ou préparation de plantes. 1997. 30898-30920

5. Plantes utilisées dans le traitement des douleurs articulaires chroniques en application locale

5.1 Plantes à capsaïcinoïdes

5.1.1 Piment - *Capsicum annuum* et *Capsicum frutescens* (L.)

5.1.1.1 Généralités^{175,176,177,178}

Le piment est une plante appartenant à la famille des Solanacées et pouvant mesurer jusqu'à 1 m de haut. Elle est annuelle pour *Capsicum annuum* et vivace pour *Capsicum frutescens*. Le piment pousse et est cultivé en Amérique centrale, aux Antilles et au nord de l'Amérique de Sud. Ses tiges ramifiées portent des feuilles lancéolées, ovales et molles. Les fleurs sont de petite taille et de couleur blanche. Le fruit est allongé et rouge à maturité. Il sert de condiment dans de nombreuses cultures. Il existe de nombreuses espèces très proches. Il existe plus de 200 variétés de piments de toutes tailles et de couleur rouge, verte, jaune ou violette.

Ayant des propriétés digestives, antiseptiques et stimulantes de l'estomac, le piment est souvent utilisé dans les cuisines exotiques. Il était déjà utilisé à ces fins par les Aztèques et les Mayas. L'usage interne médicinal est peu répandu de par sa saveur âcre et brûlante. En revanche, ses propriétés rubéifiantes et analgésiques sont mises à profit dans des cataplasmes, des liniments, des onguents, des pommades à base de piment utilisés dans le

¹⁷⁵ Debuigne G., Couplan F., Petit Larousse des plantes qui guérissent. 1^{ère} édition. Paris : Larousse, 2006, 895 p.

¹⁷⁶ WikiPhyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne], <http://www.wikiphyto.org/wiki/Cassis>, consulté le 15 septembre 2013

¹⁷⁷ ESCOP, *ibid.*, p48

¹⁷⁸ Barceloux D.G., Pepper and capsaicin (*Capsicum* and *Piper* species). Medical toxicology of natural substances. 2008, 71-76

traitement des douleurs musculaires et articulaires.

La drogue, définie par l'ESCOP et la pharmacopée européenne, est constituée des fruits mûrs séchés de *Capsicum annuum* et de *Capsicum frutescens*.

Photo et planche¹⁷⁹ :



Photo 9 : *Capsicum annuum* (L.)



Planche 9 : *Capsicum annuum* (L.)

¹⁷⁹ Tela-botanica, ibid., p62

5.1.1.2 Métabolites secondaires^{180,,181,182,183,184,185,186,187,188}

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des capsaïcinoïdes dont la capsaïcine, la dihydrocapsaïcine, nordihydrocapsaïcine, l'homocapsaïcine et la homodihydrocapsaïcine
- des triglycérides
- des caroténoïdes dont le β carotène, la capsanthine, la capsorubine, la zeaxanthine, l'antheraxanthine, la violaxanthine et la neoxanthine. Ils sont responsables de la coloration des fruits.
- des flavonoïdes
- des composés volatiles

Le composant ayant une action thérapeutique démontrée est la capsaïcine. Elle agit via les

¹⁸⁰ ESCOP, *ibid.*, p48

¹⁸¹ Barceloux D.G., *ibid.*, p95

¹⁸² Perucka I., Oleszek W., Extraction and determination of capsaicinoids in fruit of hot pepper *Capsicum annuum* L. by spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. *Food chemistry* 71. 2000, 287-291

¹⁸³ Topuz A., Ozdemir F., Assessment of carotenoids, capsaicinoids and ascorbic acid composition of some selected pepper cultivars (*Capsicum annuum* L.) grown in Turkey. *Journal of food composition and analysis* 20. 2007, 596-602

¹⁸⁴ Cameron M., Chrubasik S., Topical herbal therapies for treating osteoarthritis (review). *Cochrane collaboration*. 2013, Issue 6

¹⁸⁵ Gagnier J.J., Van Tulder M.W., Berman B.M. *et al.*, Herbal medicine for low back pain (review). *Cochrane collaboration*. 2011, Issue 2

¹⁸⁶ Keitel W., Frerick H., Kuhn U. *et al.*, Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittelforschung* 51. 2001, 896-903

¹⁸⁷ Stanos S.P., Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *Journal of pain and symptom management* 33. 2007 342-355

¹⁸⁸ Hayes P., Meadows H., Gunthorpe M.J., *et al.*, Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. *Pain* 88. 2000, 205-215

les *Transient Receptor Vanilloid-1* ou TRPV1, récepteurs qui transmettent la chaleur. D'autre part, la capsaïcine réduit la transmission de l'influx douloureux en diminuant la production de substance P dans les neurones sensoriels notamment de fibres de type C. Une désensibilisation a donc lieu au niveau de la zone d'application.

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et le rôle de chacun des autres composants.

5.1.1.3 Propriétés pharmacologiques^{189,190}

Etudes *in vitro*

- En 2007, *Takano et al.* ont montré par des études *in vitro* que l'injection d'extrait de piment ou de capsaïcine provoque une diminution de la production des médiateurs chimiques de l'inflammation : IL-2, interféron γ , IL-4 et IL-5. L'administration orale conclut à des résultats identiques excepté pour l'IL-5. Les extraits de piments et la capsaïcine entraînent donc une modification de la réponse immunologique.

¹⁸⁹ Frerick H., Keitel W., Kuhn U., *et al.*, Topical treatment of chronic low back pain with capsicum plaster. *Pain* 106. 2003, 59-64

¹⁹⁰ Takano F., Yamaguchi M., Takada S. *et al.*, Capsicum ethanol extracts and capsaicin enhance interleukin-2 and interferon-gamma production in cultured murine Peyer's patch cells ex vivo. *Life sciences* 80. 2007, 1553-1563

Etudes *in vivo*^{191,192,193,194}

- En 2001, *Keitel et al.* ont démontré l'efficacité d'emplâtre au piment versus placebo sur trois points : sur la mobilité, sur un index d'incapacité et sur la douleur. Sur ces trois échelles, la crème à la capsaïcine est supérieure au placebo.

- En 2003, *Frerick et al.* ont montré lors d'une étude randomisée, en double-aveugle versus placebo une diminution des douleurs articulaires suite à l'utilisation d'emplâtre au piment. Il n'a pas été observé d'effet systémique et que peu d'effets secondaires.

- En 2010, *Kosuwon et al.* ont prouvé l'efficacité d'un gel à base de piment pour le traitement des douleurs articulaires des genoux légères à modérées. Des effets secondaires de type brûlures et irritation de la peau ont été rapportés.

5.1.1.4 Pharmacocinétique

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique du fruit mûr séché du piment.

5.1.1.5 Posologie et mode d'administration¹⁹⁵

L'ESCOP recommande chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, l'application externe sur la zone douloureuse d'une solution liquide ou semi-liquide contenant 0,025 à 0,075 % de capsaïcinoïdes, en trois à quatre applications par jour. En emplâtre, la quantité de capsaïcinoïdes doit correspondre à 10 à 40 µg par cm².

¹⁹¹ Cameron M, *ibid.*, p100

¹⁹² Gagnier J.J., *ibid.*, p98

¹⁹³ Keitel W., *ibid.*, p98

¹⁹⁴ Kosuwon W., Sirichatiwapee W., Wisanuyotin T., *et al.*, Efficacy of symptomatic control of knee osteoarthritis with 0,0125% of capsaicin versus placebo. *Journal of the medical association of Thailand.* 2010, 1188-1195

¹⁹⁵ ESCOP, *ibid.*, p48

5.1.1.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses¹⁹⁶

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'ESCOP.

Toxicité chronique

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication chronique par l'ESCOP.

Effets indésirables

L'ESCOP rapporte des réactions d'hyperémie c'est-à-dire un afflux excessif de sang dans un organe au niveau de l'application de la préparation à base de piment. Cette réaction fait partie du mécanisme d'action et ne dure que peu de temps.

D'autres réactions de type urticaires peuvent se produire. Le traitement doit, dans ce cas, être suspendu.

Contre-indications

Le piment sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante. L'application ne doit pas se faire sur une peau lésée ou irritée.

Précautions d'emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité. Le piment ne doit pas être appliqué sur une muqueuse ou autour des yeux. Un lavage rigoureux des mains doit être effectué après l'application. Eviter toute application de chaleur supplémentaire au niveau de la zone soignée pendant la durée du traitement.

Interactions médicamenteuses

L'ESCOP indique de ne pas appliquer d'autres traitements locaux au niveau de la zone traitée.

¹⁹⁶ ESCOP, ibid., p48

5.1.1.7 Réglementation¹⁹⁷

Le fruit du piment est inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante médicinale étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de fruit de piment est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

¹⁹⁷ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

5.2 Plantes à iridoïdes

5.2.1 Harpagophyton - *Harpagophytum procumbens* (DC)

Cette plante ayant déjà été traitée pour son utilisation par voie orale, les données de généralités, de métabolites secondaires, de propriétés pharmacologiques, de pharmacocinétique et de réglementation sont identiques à la partie précédente.

5.2.1.1 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vitro*^{198,199,200}

- En 2008, Abdelouahab N. *et al.*, ont démontré sur des oreilles porcines que le mélange éthanol/eau permettait une bonne pénétration de l'harpagoside mais une pénétration médiocre des autres composants de l'harpagophyton. Ils encouragent donc à d'autres études concernant cette voie d'administration.

- En 2009, Abdelouahab N. *et al.*, ont montré que l'utilisation d'un extrait éthanolique d'harpagophytum sur de la peau porcine en application topique permettait l'inhibition tissulaire des COX- 2 et des PGE₂ mais pas des LOX-5. Des concentrations notables d'harpagoside et d'harpagide ont été retrouvés dans les tissus.

- En 2010, Abdelouahab N. *et al.*, ont prouvé en utilisant 6 marques de préparations topiques différentes d'harpagophytum qu'un ratio précis des composants permettait d'apporter une action anti-inflammatoire. Certains ratio pouvaient engendrer une action

¹⁹⁸ Abdelouahab N., Heard C.M., A novel ex vivo skin model for the assessment of the potential transcutaneous anti-inflammatory effect of topically applied *Harpagophytum procumbens* extract. *International Journal of Pharmaceutics* 376. 63–68

¹⁹⁹ Abdelouahab N., Heard CM., Dermal and transcutaneous delivery of the major glycoside constituents of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) *in vitro*. *Planta Medica* 74. 2008, 527-531

²⁰⁰ Estimation of the Relative Antiinflammatory Efficacies of Six Commercial Preparations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Phytotherapy research* 24. 2010, 333-338

pro-inflammatoire.

5.2.1.2 Posologie et mode d'administration

Ni l'ESCOP ni l'HMPC n'indiquent de posologies par voie locale.

5.2.1.3 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC ni par l'ESCOP.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

Une réaction allergique locale peut se produire. D'autre part, une irritation ou une sécheresse de la peau peuvent apparaître en cas d'utilisation prolongée.

Contre-indications

Ne pas appliquer sur les muqueuses, un eczéma, une plaie ou sous un pansement étanche (occlusif).

5.3 Plantes à flavonoïdes

5.3.1 Ortie dioïque - *Urtica dioica* (L.)

Cette plante ayant déjà été traitée pour son utilisation par voie orale, les données de généralités, de métabolites secondaires, de propriétés pharmacologiques, de pharmacocinétique sont identiques à la partie précédente.

5.3.1.1 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vivo*^{201,202}

- En 2008, *Randall et al.* ont évalué l'action de l'ortie en application locale au niveau du genou. Les auteurs ont conclu à la non différence entre le traitement par l'ortie piquante et le traitement placebo (*Urtica galeopsifolia*) concernant la réduction de la douleur. Le score WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), après 4 semaines de traitement, est dans les deux cas mais sans différence significative, diminué. Les auteurs encouragent la réalisation d'autres études sur l'ortie incluant davantage de patients.

- En 2000, *Randall et al.* ont évalué l'action de l'ortie versus placebo en application locale pour des douleurs à la base du pouce. La sensation douloureuse et la consommation d'antalgiques ont diminué dans le deux groupes, mais sans différence significative entre les deux.

²⁰¹ Randall C., Dickens A., White A. *et al.*, Nettle sting for chronic knee pain: a randomised controlled pilot study. *Complementary therapies in medicine*. 2008, 66-72

²⁰² Randall C., Randall H., Dobbs F. *et al.*, Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *Journal of the royal society of medicine* 93. 2000, 305-309

5.3.1.2 Posologie et mode d'administration^{203,204}

L'ESCOP recommande chez l'adulte l'application quotidienne de feuilles d'ortie sur la peau au niveau de la zone douloureuse pendant une durée de 30 secondes.

L'HMPC n'indique pas de posologie pour la voie locale.

5.3.1.3 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses^{205,206}

Toxicité aiguë

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC ni par l'ESCOP.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

L'HMPC rapporte des risques de réactions allergiques type prurit ou exanthème. La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

Contre-indications

L'ortie sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante.

²⁰³ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium, *ibid.*, p82

²⁰⁴ ESCOP, *ibid.*, p48

²⁰⁵ ESCOP, *ibid.*, p48

²⁰⁶ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Urtica dioica* L. ; *Urtica urens* L., folium - Final, *ibid.*, p86

Précautions emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'HMPC.

5.3.1.4 Réglementation²⁰⁷

Les parties aériennes d'ortie sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante médicinale étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

La commercialisation de spécialités à base de feuilles d'ortie est autorisée en France et en Europe selon la procédure simplifiée d'enregistrement, les indications reconnues (basées sur l'usage traditionnel) étant le traitement des douleurs articulaires mineures.

²⁰⁷ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

5.4 Plantes à huile essentielle

5.4.1 Menthe poivrée - *Mentha piperita* (L.)

5.4.1.1 Généralités^{208,209,210,211}

La menthe poivrée est une plante vivace herbacée cosmopolite appartenant à la famille de Lamiacées. Elle est née de l'hybridation de la menthe verte *Mentha spicata* et de la menthe aquatique *Mentha aquatica*. Elle mesure de 20 à 80 cm et pousse dans les sous-bois et dans les fossés. Elle se propage dans le sol par son rhizome et ses stolons. Elle est cultivée dans l'Essonne et dans le Maine-et-Loire. Elle nécessite un sol drainé, fertile et frais. Elle requiert un pH entre 6 et 7. La tige est rougeâtre et de section quadrangulaire. Les feuilles sont opposées, allongées, dentées de couleur vert sombre. Elles sont couvertes de poils sécréteurs d'huile essentielle. Les fleurs sont rosées de petite taille et regroupées en épis terminaux. On récolte la menthe poivrée de mai à octobre. Elle possède une forte odeur caractéristique.

Les propriétés de la menthe sont connues depuis des siècles. Les Babyloniens s'en servaient pour combattre la paresse d'estomac, les Hébreux comme stimulant. Dioscoride (médecin, pharmacologue et botaniste) l'utilisait dans la faiblesse d'estomac.

Elle est traditionnellement utilisée depuis le XIX^{ème} siècle pour ses propriétés de stimulant

²⁰⁸ Vidal, Le guide des plantes qui soignent, ibid., p37

²⁰⁹ WikiPhyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne],

http://www.wikiphyto.org/wiki/Mentha_x_piperita, consulté le 04 septembre 2013

²¹⁰ ESCOP, ibid., p48

²¹¹ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Mentha piperita* L., aetheroleum - Draft. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-

[_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf), consulté le 04 septembre 2013

digestif et donc dans le traitement des nausées, des vomissements et des ballonnements.

La drogue, définie par l'ESCOP et la pharmacopée européenne, est constituée de l'huile essentielle de *Mentha piperita*.

Photo et planche^{212,213} :



Photo 10 : *Mentha piperita* (L.)



Planche 10 : *Mentha piperita* (L.)

²¹² Tela-botanica, ibid., p62

²¹³ Wikiphyto, ibid., p47

5.4.1.2 Métabolites secondaires^{214,215}

Les principaux constituants actifs de la plante sont :

- des monoterpènes contenu dans l'huile essentielle : le menthol, la menthone, l'acétate de menthyle, le menthofurane, le cinéole et le limonène,
- des flavonoïdes : la lutéoline, le menthoside, l'ériocitrine, la diosmine,
- des acides phénoliques : l'acide rosmarinique et l'acide caféique,
- des triterpènes,
- des caroténoïdes.

Des études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et le rôle de chacun des composants.

Le menthol étant la substance active principale, c'est donc l'huile essentielle de menthe poivrée qui est le principal élément utilisé de la plante. On se situe donc dans le cadre de l'aromathérapie. Des précautions particulières sont donc à prendre. L'utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans de façon générale et 2 ans pour la menthe, chez l'asthmatique et l'épileptique. De plus, cette huile essentielle est à diluer à 10% avant toute application locale. Le pharmacien doit donc informer son patient de ces contre-indications et précautions d'emploi. Il est le garant d'un usage sécuritaire.

²¹⁴ WikiPhyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne],

http://www.wikiphyto.org/wiki/Mentha_x_piperita, consulté le 04 septembre 2013

²¹⁵ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Mentha piperita* L., aetheroleum - Draft. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-

[_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf), consulté le 04 septembre 2013

5.4.1.3 Propriétés pharmacologiques de l'huile essentielle de menthe poivrée

Etudes *in vivo*^{216,217,218}

- En 2011, *Knowlton et al.* ont montré l'implication du TRPM8 dans la régulation de la température corporelle des souris. L'utilisation d'agonistes du TRMP8 poserait des problèmes de thermorégulation d'où l'intérêt de l'utilisation locale du menthol qui active ce récepteur pour traiter la douleur.

- En 2013, *Knowlton et al.* ont par la suite prouvé que des souris sans récepteur TRPM8 sont insensibles au froid y compris à des températures qui devraient engendrées des douleurs. De plus, chez ce phénotype, les sensations de douleurs et d'inflammation étaient fortement diminuées.

- En 2013, *Liu et al.* ont prouvé l'action analgésique du menthol en application locale dans les douleurs aiguës, inflammatoires et neuropathiques sur des souris et des rats. Le menthol activerait le TRPM8 un canal ionique thermosensible présent dans les neurones périphériques.

²¹⁶ Liu B, Fan L, Balakrishna S. *et al.*, TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. PAIN. 2013

²¹⁷ Knowlton W., Mckemy D., TRPM8: From cold to cancer, peppermint to pain. Current pharmaceutical biotechnology. 2011, 68-77

²¹⁸ Knowlton W., Palkar R., Lippoldt E. *et al.*, A sensory labeled-line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. The journal of neuroscience. 2013, 2837-2848

5.4.1.4 Pharmacocinétique de l'huile essentielle de menthe poivrée

Il n'existe pas de données disponibles concernant la pharmacocinétique de l'huile essentielle de menthe.

5.4.1.5 Posologie et mode d'administration^{219,220}

L'ESCOP recommande chez l'adulte l'application externe sur la zone douloureuse d'une solution contenant un équivalent de 1,25 à 16 % de menthol.

L'HMPC indique la prise de menthe sous forme d'extraits semi-solide ou de préparations huileuses contenant un équivalent de 5 à 20 % de menthol à appliquer en massage sur la zone douloureuse. L'utilisation ne doit pas excéder 3 mois.

²¹⁹ ESCOP, *ibid.*, p48

²²⁰ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L. aetheroleum - Draft. [En ligne],

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-

[_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059312.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059312.pdf), consulté le 04 septembre 2013

5.4.1.6 Toxicité, effets indésirables et interactions médicamenteuses de l'huile essentielle de menthe poivrée²²¹²²²

Toxicité aiguë

L'ESCOP rapporte des symptômes de type nausée, de troubles cardiaques, des cas d'ataxie et de trouble du SNC dus à une intoxication aiguë et donc à la présence excessive de composés volatils de menthol.

Il n'a été rapporté aucun cas d'intoxication aiguë par l'HMPC.

Toxicité chronique

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer une éventuelle toxicité au long cours.

Effets indésirables

L'HMPC et l'ESCOP rapportent des risques de réactions d'hypersensibilité de type éruption cutanée, dermatite de contact, d'irritation oculaire ou d'irritation de la muqueuse nasale en cas d'application locale. Ces réactions sont le plus fréquemment mineures et transitoires. La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

Contre-indications

La menthe poivrée sera à proscrire chez les patients présentant une allergie à la substance active de la plante. Elle ne sera pas utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du risque d'apnée, de spasme bronchique et de laryngospasme que peut déclencher le menthol contenu dans l'huile essentielle. De plus, l'utilisation sera contre-indiquée chez les enfants ayant des antécédents de convulsions épileptiques ou fébriles.

²²¹ ESCOP, *ibid.*, p48

²²² Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L. aetheroleum - Draft, *ibid.*, p113

Précautions d'emploi

L'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'enfant entre 2 et 4 ans n'est pas recommandée en raison de l'absence d'étude d'innocuité.

Un lavage rigoureux des mains doit être effectué après l'application de l'huile essentielle afin d'éviter toute irritation oculaire par contact. L'application ne doit pas se faire sur une peau lésée ou irritée.

Interactions médicamenteuses

Il n'a été rapporté aucune interaction médicamenteuse par l'HMPC ni par l'ESCOP.

5.4.1.7 Réglementation^{223,224}

Les parties aériennes de menthe sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française.

Cette plante étant sortie du monopole pharmaceutique, elle peut se retrouver dans la composition des compléments alimentaires comme des phytomédicaments en France.

L'huile essentielle de menthe poivrée ne rentre pas dans le monopole pharmaceutique.²²⁵

²²³ ANSM - Liste A des plantes médicinales, *ibid.*, p54

²²⁴ Committee on herbal medicinal products (HMPC) - Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L. aetheroleum - Draft, *ibid.*, p113

²²⁵ Légifrance. Article CSP, D4211-13 : liste des HE entrant dans le monopole pharmaceutique. - [En ligne], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913468&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=>, consulté le 22 novembre

6. Plantes dites reminéralisantes

Certaines plantes comme la prêle, le bambou et le lithotamme sont dites reminéralisantes mais cette notion n'est mentionnée ni par l'HMPC ni par l'ESCOP.

6.1 Prêle des champs - *Equisetum arvense* (L.)²²⁶

Egalement appelée queue de cheval, cette plante herbacée vivace mesurant de 20 à 65 cm et appartenant à la famille des Equisétacées existe depuis l'ère primaire, soit plus de 250 millions d'années.

Les mécanismes d'action de cette plante ne sont pas connus. Elle contient une quantité très importante de silice (acide silicique et silicates) et des flavonoïdes comme des hétérosides du kaempférol et du quercétol.

Aucune étude n'a prouvé son efficacité dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques.

Dans le cadre d'un traitement par phytothérapie, le pharmacien pourra se tourner vers d'autres plantes qui ont fait les preuves de leur efficacité.

6.2 Bambou - *Bambusa arundinacea* (L.)

Cette plante appartenant à la famille des Poacées est originaire d'Asie. La tige principale est un chaume, lignifié et cloisonné aux nœuds. Le bois des tiges est très dur et résistant. La taille des tiges peut atteindre 10 mètres et leur croissance est très rapide.

Les chaumes sont très riches en silice.

Aucune étude n'a prouvé son efficacité dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques.

Dans le cadre d'un traitement par phytothérapie, le pharmacien pourra retenir d'autres plantes qui ont fait les preuves de leur efficacité.

²²⁶ Vidal, Le guide des plantes qui soignent, ibid., p37

6.3 Lithothamne - *Lithothamnium calcareum* (L.)

Le lithothamne est une algue rouge calcaire de la famille de Corallinacées. Il a la propriété de cristalliser sur son thalle les éléments minéraux contenus dans l'eau de mer comme le calcium, le magnésium, le fer et des oligo-éléments. Il est récolté au large des côtes de la Manche. Il ne fait pas partie de la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée.

Aucune étude n'a prouvé son efficacité dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques.

Dans le cadre d'un traitement par phytothérapie, le pharmacien pourra retenir d'autres plantes qui ont fait les preuves de leur efficacité.

7. Piasclédine®

7.1 Composition et propriétés^{227,228}

Il s'agit d'un mélange au deux tiers d'insaponifiables d'huile de soja et au un tiers d'insaponifiables d'huile d'avocat. L'insaponifiable est la fraction résiduelle qui est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques après saponification. Cette fraction représente entre 0,2 et 2% d'une huile. Ils recèlent une large classe de lipides comme les stérols, les tocophérols et des pigments.

C'est un traitement symptomatique des douleurs articulaires chroniques du genou et de la hanche

7.2 Posologie²²⁹

La posologie est de un comprimé de 300 mg par jour pendant une durée d'au moins deux mois.

7.3 Propriétés pharmacologiques

Etudes *in vitro*^{230,231,232}

- En 1998, *Henrotin et al.* ont prouvé que le mélange d'insaponifiables diminuait la production de prostaglandine E2, d'IL-6 et 8 et des métalloprotéases. La Piasclédine® aurait

²²⁷ Maheu E., Cadet C., Marty M., *et al.*, Randomised controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piasclédine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Annals of the Rheumatic diseases*. 2013.

²²⁸ Kucharz EJ., Application of avocado/soybean unsaponifiable mixtures (piascledine) in treatment of patients with osteoarthritis. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 30. 2003, 248-251

²²⁹ Kucharz EJ., *ibid.*, p125

²³⁰ Maheu E., *ibid.*, p125

²³¹ Kucharz EJ., *ibid.*, p125

²³² Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspard J.M., *et al.*, Effects of three avocado :soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes. *Clinical Rheumatology* 17. 1998, 31-39

donc un rôle de prévention dans la destruction du cartilage articulaire.

- En 2003, *Kucharz* a montré que la Piasclédine® permet d'augmenter la synthèse de collagène et de protéoglycanes et de diminuer celle de la fibronectine. De plus, elle inhibe la libération et l'activité des métalloprotéases ainsi que celle des cytokines pro-inflammatoires.

- En 2013, *Maheu et al.* ont montré une inhibition de l'IL-1 ainsi qu'une augmentation de la synthèse de collagène dans les chondrocytes.

Etudes *in vivo*^{233,234}

- En 2010, *Pavelka et al.* ont démontré une diminution de 50 % de la douleur au repos comme en mouvement après 6 mois de traitement par Piasclédine® à la posologie de un comprimé par jour. Le traitement est très bien toléré et ne présente pas d'effets secondaires majeurs.

- En 2013, *Maheu et al.* ont montré qu'après trois années de traitement, la Piasclédine® entraînait des modifications structurelles dans l'arthrose de la hanche notamment une diminution de l'espace intra-articulaire. Il s'agit d'un critère essentiel selon l'Agence Européenne du Médicament pour mesurer l'évolution structurelle de l'arthrose.

7.4 Conclusion

La Piasclédine® est donc un traitement symptomatique de l'arthrose qui peut être intéressant de par notamment sa faible iatrogénie. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a cependant évalué son Service Médical Rendu (SMR) comme faible.

²³³ Maheu E., *ibid.*, p125

²³⁴ Pavelka K., Coste P., Géher P., Efficacy and safety of piasclédine 200 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical Rheumatology* 29. 2010, 659-670

Partie 3 : En pratique ?

1. Choix des laboratoires de phytothérapie

Il existe de nombreux produits commercialisés dans les officines contenant des plantes qu'il s'agisse de phytomédicaments ou de compléments alimentaires.

Nous allons particulièrement nous intéresser aux trois leaders de phytothérapie et de compléments alimentaires du marché que sont les gammes Elusanes® (Naturactive), Arkogélules® (Arkopharma) et Phytostandard® (Pileje).

Certaines différences distinguent ces trois laboratoires :

D'une part, Naturactive et Arkopharma fabriquent des phytomédicaments ainsi que des compléments alimentaires. PiLeJe produit uniquement des compléments alimentaires.

Les phytomédicaments possèdent une AMM et donc subissent des contrôles de matières premières, de composition, de méthode de fabrication, du produit intermédiaire et du produit fini selon la pharmacopée européenne. Les compléments alimentaires ne possèdent pas ce type de gage de qualité et de sécurité. Des contrôles sont réalisés mais les obligations de contrôles sont différentes que pour les phytomédicaments. On peut supposer que Naturactive et Arkopharma appliquant ces critères qualités à leurs phytomédicaments en font de même avec leurs compléments alimentaires mais sans certitude.

D'autre part, ces trois laboratoires se différencient par la forme sous laquelle la drogue végétale est utilisée. En effet :

- Naturactive dose le plus souvent ses gélules à 200 mg d'extrait sec aqueux ou hydroalcoolique. Le DER est souvent d'environ [5 :1] ce qui signifie que l'on obtient 1 gramme d'extrait sec à partir de 5 grammes de drogue.

Exemple : 200 mg d'extrait sont obtenus à partir de 1 gramme de drogue (200 mg x 5 = 1000 mg)

- Arkopharma a choisi d'utiliser majoritairement le *totum* de la plante. Le nombre de gélules journalières peut donc être élevé.

- PiLeJe a choisi d'utiliser majoritairement un procédé extraction breveté à partir de plantes fraîches afin d'obtenir un extrait fluide hydro-alcoolique. Ils ont donc privilégié une forme

liquide. Dans 5 ml de préparation, on retrouve 0,9 g d'extrait fluide DER [1 :1], équivalent à environ 0,9 g de drogue sèche.

Cependant, selon la plante étudiée, chaque laboratoire ayant fait ses choix de dosage et de type de fabrication, certaines spécialités sont mieux dosées par rapport aux recommandations émises ou se rapprochent plus de l'usage traditionnel. Les tableaux récapitulatifs à suivre permettront à l'officinal et à son équipe de s'y retrouver afin d'apporter un conseil de phytothérapie de qualité.

2. Tableaux de synthèse à l'attention du pharmacien d'officine et constats

2.1 Tableaux

Afin de perfectionner le conseil du pharmacien d'officine et de son équipe dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques, voici des tableaux récapitulatifs des spécialités disponibles. L'objectif de ce travail est de permettre aux officinaux de choisir le produit de phytothérapie le plus adapté et au dosage le plus approprié. Pour cela, les fiches suivent un code couleur vert, vert clair, orange, orange clair et rouge.

En **vert**, les phytomédicaments dont les drogues végétales ont un usage bien établi selon l'HMPC et dont le dosage et les posologies correspondent à celles décrites dans la monographie de l'HMPC de l'EMA pour l'usage bien établi

En **vert clair**, les phytomédicaments dont les drogues végétales ont un usage traditionnel par l'HMPC et dont le dosage et les posologies correspondent à celles décrites dans la monographie de l'HMPC de l'EMA pour l'usage traditionnel

En **orange**, les compléments alimentaires dont les drogues végétales sont administrées sous une forme et à une posologie correspondant à une dose « traditionnellement utilisée ».

En **orange clair**, les compléments alimentaires dont les drogues végétales sont administrées sous une forme et à une posologie inférieure à la dose « traditionnellement utilisée ».

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|---------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|----------------------|---|---|---|
| Harpagophytum | Elusanes Harpagophytum® | Phytomédicament | Extrait sec hydroalcoolique de racine DER [1,5 à 4 : 1] | 200 mg | 300 à 800 mg | 1 gélule matin et soir | Recommandations : - en infusion (extrait aqueux) 1,5 g, 3 fois/j - 450 mg de poudre, 3 fois/j - 100 à 800 mg d'un extrait sec aqueux, 3 fois/j | Dans ce produit, la dose par jour (1,2 à 4 g) est conforme à un usage traditionnel . Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 4 gélules par jour. |
| | Arkogélules Harpadol® | Phytomédicament | Poudre de racine | 435 mg | 435 mg | 2 gélules 3 fois par jour en traitement d'attaque puis 1 gélule 3 fois par jour en traitement d'entretien. | - des extraits secs hydro-éthanoliques variés (EtOH de 30 à 80 %, DER [3-6 :1], de 100 à 900 mg, 2 à 4 fois/j | Dans ce produit, la dose par jour (2,6 g en traitement d'attaque et 1,3 g en entretien) est supérieure aux doses proposées pour un usage traditionnel . |
| | Phytostandard Harpagophytum® | Complément alimentaire | Extrait hydroalcoolique de racine d'harpagophytum Ethanol : 20 à 70% Fibres acacias | 220 mg | 660 à 1320 mg | 1 à 2 gélules par jour. | | Dans ce produit, la dose par jour (0,9 à 1,8 g) est conforme aux posologies proposées pour un usage traditionnel par l'HMPC . Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 4 gélules par jour. |

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|---------------|----------------------------------|------------------------|---|-------------------------|----------------------|--|---|--|
| Reine de prés | Elusanes Reine des prés® | Phytomédicament | Extrait aqueux sec de sommités fleuries DER [4 à 5 : 1] | 200 mg | 800 à 1000 mg | 1 gélule matin et soir | | Dans ce produit, la dose par jour (1,6 à 2 g de drogue) est de l'ordre de grandeur des doses les plus faibles recommandées. 1 prise supplémentaire semble envisageable |
| | Arkogélules Reine des prés® | Phytomédicament | Poudre de sommités fleuries | 300 mg | 300 mg | 1 gélule matin, midi et soir | Recommandations : Il est recommandé de consommer, en infusion, de 2,5 à 6 g par jour divisés en 1 à 3 prises | Dans ce produit, la dose par jour (0,9 g) est inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 3 à 6 gélules par jour. |
| | Phytostandard Reine des prés® | Complément alimentaire | Extrait fluide de sommités fleuries stabilisé dans la glycérine d'origine végétale DER[1 :1] | Pour 5 ml : 0,9 g | 900 mg | 5 mL, 1 à 2 fois par jour | | Dans ce produit, la dose par jour (0,9 g à 1,8 g) est inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 15 à 30 mL par jour. |

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage bien établi | Avis |
|--------------|---|-------------------------------|---|---|-------------------------|---|---|---|
| | Elusanes Saufe® | | | | | | | |
| | Arkogélules Saufe® | Complément alimentaire | Extrait sec d'écorce DER [8-23 :1] Extrait hydro-alcoolique de titre inconnu | 270 mg | 2160 à 6210 mg | 1 gélule matin, midi et soir | Recommandations : Il est recommandé de consommer 1572 mg d'un extrait sec DER [8-14 :1] | Dans ce produit, la dose par jour (6 à 18 g) est conforme aux posologies proposées pour un usage traditionnel |
| Saufe | Phytostandard Harpagophytum et Saufe® | Complément alimentaire | Extraits sec hydro-alcoolique de racine d'harpagophytum et d'écorce de saule | 1 comprimé apporte 56 mg d'extrait de sauge | Environ 224 à 280 mg | En attaque : 4 à 6 comprimés par jour, pendant 5 à 7 jours En entretien : 2 comprimés par jour à, pendant 15 jours | hydroalcoolique à 70% d'éthanol par jour | Concernant le saule, dans ce produit, la dose de drogue par jour (1,25 g en traitement d'attaque à 0,5 g en entretien) est proche des recommandations pour la posologie d'attaque et faible pour celle d'entretien. |

Supprimé septembre 2009

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|--------|-----------------------|-------------------------------|--|-------------------------|----------------------|--|---|--|
| Cassis | Elusanes Cassis® | | Complément alimentaire contenant un extrait sec de fruit et non de feuille de cassis | | | | | |
| | Arkogélules Cassis® | Phytomédicament | Poudre de feuille de cassis | 340 mg | 340 mg | 1 gélule matin, midi et soir | Recommandations : Il est recommandé de consommer de 6 à 12 g par jour. | Dans ce produit, la dose par jour (1 g) est inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 6 à 12 gélules par jour. |
| | Phytostandard Cassis® | Complément alimentaire | Extrait fluide de feuilles de cassis stabilisé dans la glycérine d'origine végétale DER [1 :1] | Pour 5 mL : 0,9 g | 900 mg | 5 ml, 1 à 2 fois par jour | Extrait aqueux sec : 169 mg, 1 à 3 fois par jour | Dans ce produit, la dose par jour (0,9 g à 1,8 g) est inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 35 à 65 mL par jour. |

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|--------|-------------------------|--------------------|-------------|-------------------------|----------------------|--|----------------------------------|---|
| Frêne | Elusanes Frêne® | | | | | | | |
| | Arkogélules Frêne® | | | | | | | Supprimé septembre 2009 |
| | Phytostandard Frêne® | | | | | | | Pas de produit disponible sur le marché |

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|------------------------------|------------------------|------------------------|--|-------------------------|----------------------|--|--|--|
| Ortie | Elusanes articulation® | Complément alimentaire | Extrait sec de feuille d'ortie Solvant d'extraction non précisé | 120 mg | Environ 500 à 600 mg | 1 stick par jour le matin | Recommandations : Sous forme de poudre de drogue, il est recommandé de consommer en infusion de 2 à 4 g, 3 à 6 fois/j (8 à 12 g/j) | Dans ce produit, la dose de drogue par jour (0,5 g à 0,6 g) est inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 20 à 30 sticks par jour. |
| | Arkogélules Ortie® | Phytomédicament | Poudre de parties aériennes d'ortie | 275 mg | 275 mg | 1 gélule matin, midi et soir | -Extrait sec aqueux (DER [5-10 :1] 450 à 750 mg, 2 à 3 fois/j) - Extrait sec hydro-alcollique (50 % Ethanol, DER [8-10 :1] 450, 3 fois/j) | Dans ce produit, la dose par jour (825 mg) est très inférieure aux recommandations. Pour être conforme aux recommandations, la posologie devrait être portée à 4 à 6 gélules par jour |
| | Phytostandard Ortie® | | | | | | | |
| Pas de produit sur le marché | | | | | | | | |

| Plante | Nom | Type de spécialité | Composition | Dose par unité de prise | Equivalent en drogue | Posologie recommandée par le fabricant | Normes HMPC d'usage traditionnel | Avis |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|-------------|-------------------------|----------------------|--|----------------------------------|------|
| Boswellia | Elusanes | | | | | | | |
| | Boswellia® | | | | | | | |
| | Arkogélules Boswellia® | | | | | | | |
| | Phytostandard Boswellia® | | | | | | | |
| Pas de produit sur le marché | | | | | | | | |

2.2 Constats

On peut tout d'abord constater qu'il n'y a pas sur le marché, de phytomédicaments à usage bien établi.

Seul le saule possède un usage bien établi mais est présent sur le marché dans des compléments alimentaires, dans lesquels la posologie est, au mieux, celle correspondant à un usage traditionnel.

D'autre part, l'harpagophytum ne possède pas d'usage bien établi mais de nombreuses études cliniques fiables et bien menées ont prouvées son efficacité et sa sécurité. De plus, il s'agit d'un phytomédicament ce qui est un gage de qualité pharmaceutique et de sécurité pour le consommateur. Concernant l'efficacité, il existe des phytomédicaments à base d'harpagophytum contenant des doses proposées par les monographies de l'HMPC pour un usage traditionnel.

Pour les autres plantes, on constate que les doses correspondent également à l'usage traditionnel. Il s'agit soit de phytomédicaments, soit de compléments alimentaires. Les phytomédicaments seront à privilégier.

Pour le pharmacien d'officine et son équipe nous allons dégager donc des produits contenant ces drogues végétales qu'il nous semble préférable de délivrer, en veillant à contrôler l'absence de précautions d'emploi ou interactions médicamenteuses :

Usage voie orale :

- Dolosoft®, il s'agit d'un extrait sec aqueux (DER [1,5-2,5 :1]) de 450 mg d'harpagophytum. Prise de 1 à 6 comprimés gastro-résistant par jour, au cours des repas.
- Arkogélule Saule®, 3 gélules par jour au cours des repas.
- Elusane Harpagophytum®, 4 gélules par jour au cours des repas.

Usage voie externe :

- Baume Aroma au piment®, 1 application en massage 2 fois par jour
- Huile essentielle chémotypée de menthe poivrée, 1 goutte diluée à 10% en massage 2 à 3 fois par jour

Mélange pour tisanes :

Le pharmacien peut également proposer des mélanges pour tisanes dont il aura choisi les drogues et leurs quantités en fonction des recommandations de l'HMPC de l'EMA. Deux formules de ce type sont proposées dans les pages suivantes.

3. Tisanes²³⁵

Depuis août 2013, le pharmacien peut de nouveau procéder à l'élaboration de préparations officinales de mélange pour tisanes ayant notamment l'indication « douleur ».

Ceci paraît une alternative intéressante afin de proposer des plantes reconnues par l'HMPC et en étant très proche de l'usage traditionnel. Les drogues utilisées doivent satisfaire la pharmacopée française ce qui est un gage de qualité et de sécurité.

Des règles très précises de mélange existent. La liste des plantes pouvant se trouver dans un mélange pour tisanes est fixée par la monographie « Mélange pour tisanes ». Des proportions définies de plantes contenant les principes actifs et de plantes destinées à améliorer le goût et l'aspect de la tisane sont définies. De plus, les associations possibles de plantes entre-elles sont restreintes par une liste précise. Ces règles sont explicitées en détail en annexe.

²³⁵ ANSM - Mélange pour ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Mélange pour préparations officinales de tisanes, *ibid.*, p42

Voici des exemples de tisanes réalisables à l'officine et permettant de soulager les douleurs articulaires et aider au confort articulaire :

« Tisane articulation » :

40 g de racine d'harpagophytum

4 g de racine de réglisse

4 g de calice et calicule de karkadé

5 g de fleur de mauve

Laisser bouillir 1 cuillère à soupe dans 200 mL d'eau pendant 30 min, 3 fois par jour

« Tisane confort articulaire »

30 g d'écorce de saule

3 g de fleur et feuille de thym

3 g de feuille de menthe verte

2 g de fleur de mauve

2 g de fleur de violette

Laisser bouillir 1 cuillère à soupe dans 200 mL d'eau pendant 30 min, 3 fois par jour

Ces deux formules de tisanes permettent d'apporter une quantité d'harpagophytum et de saule par jour correspondant aux recommandations de l'HMPC de l'EMA. Elles sont donc une solution intéressante pour le pharmacien. Il veillera à délivrer ces mélanges pour tisanes en prenant en compte les contre-indications et les précautions d'emploi à prendre vis-à-vis de ces plantes.

CONCLUSION

Les douleurs articulaires chroniques sont devenues un problème de santé publique majeur de part un nombre croissant de personnes touchées et de par le retentissement sur la qualité de vie des patients.

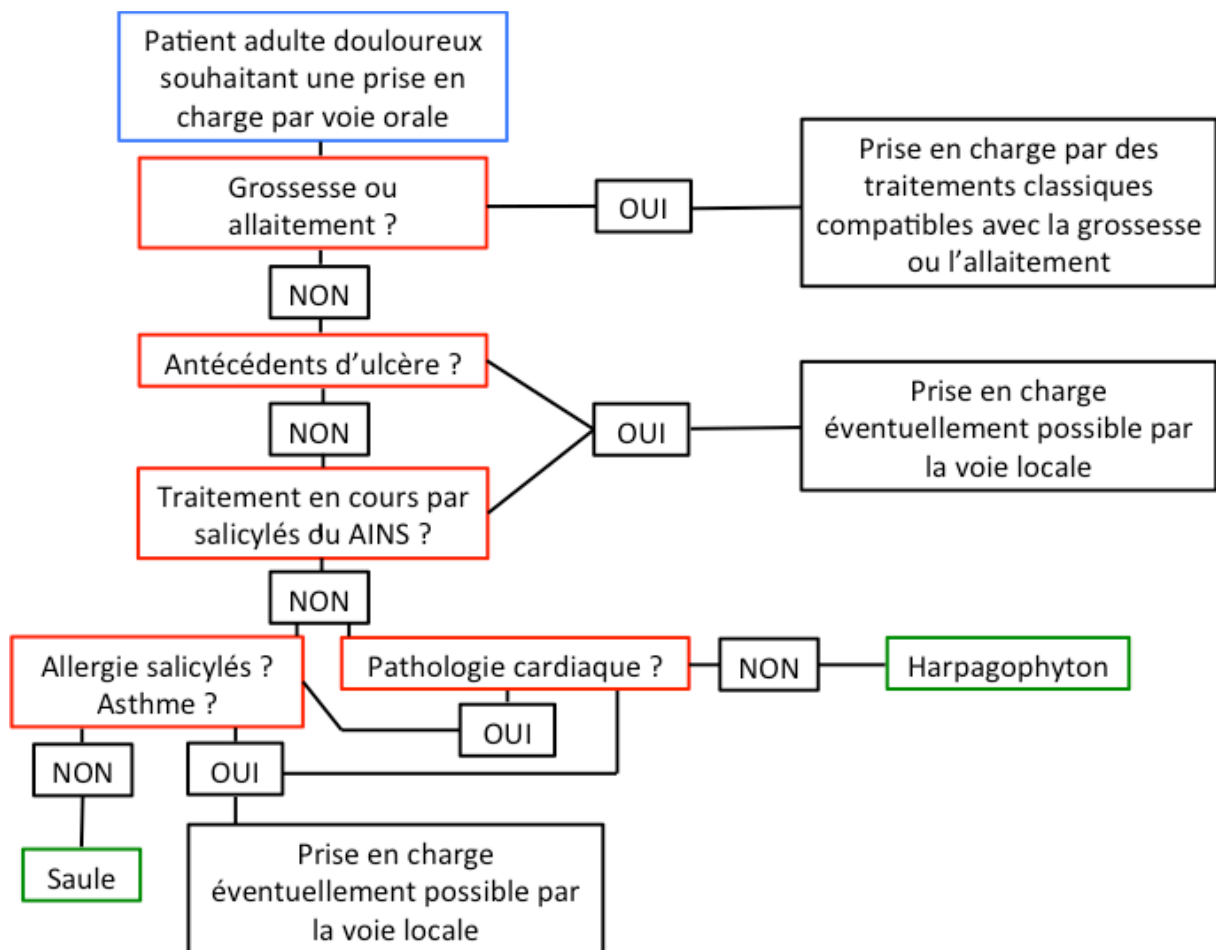
Ces dernières années, les médecines traditionnelles complémentaires et alternatives ont connu un véritable engouement notamment en raison de l'inquiétude des patients vis à vis des traitements classiques suite à des scandales sanitaires marquants.

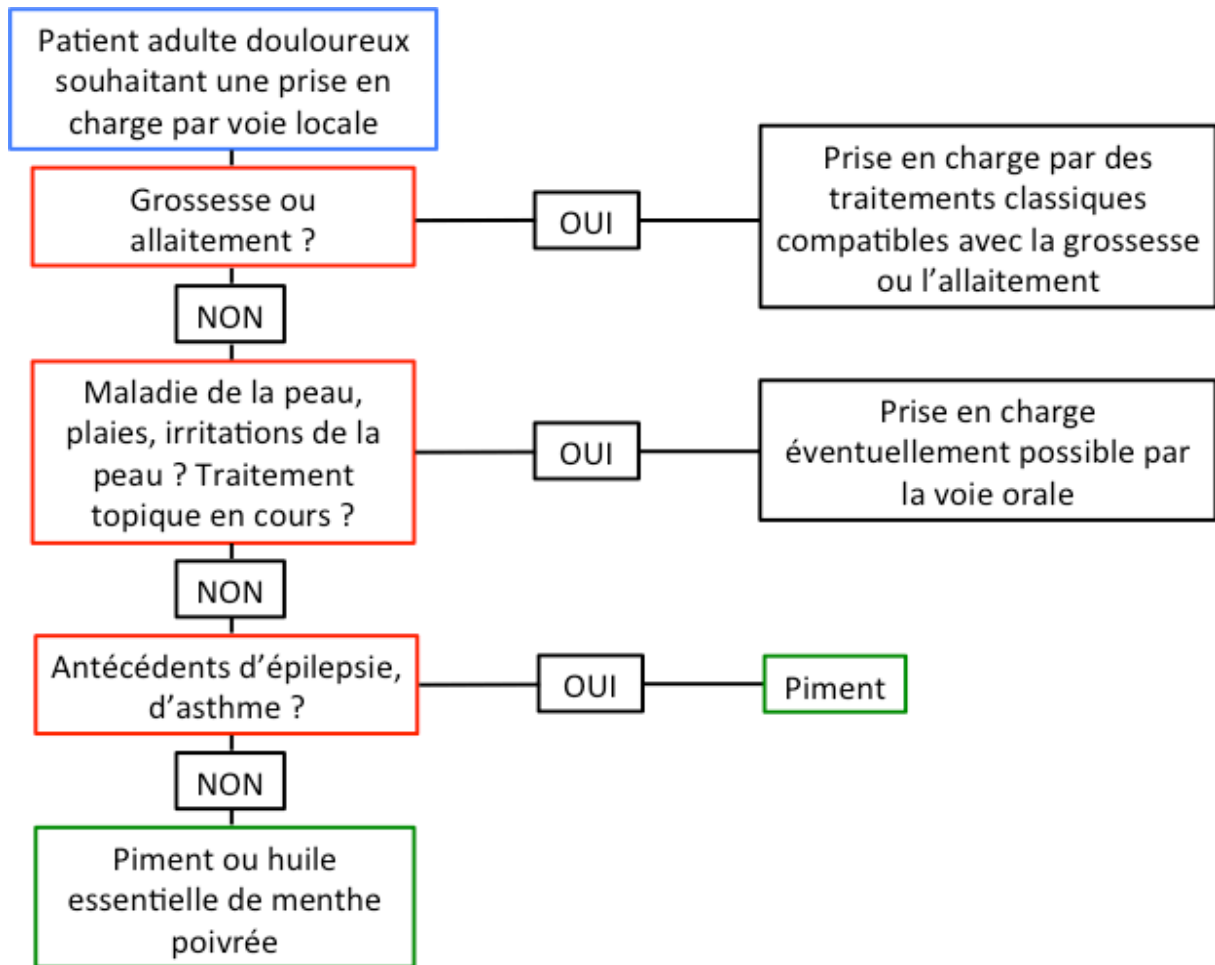
La phytothérapie permet une prise en charge des douleurs articulaires chroniques et surtout entraîne une réduction de l'utilisation des anti-inflammatoires dont la iatrogénie est conséquente notamment chez la personne âgée.

Il faut cependant canaliser l'enthousiasme des patients vis à vis de ces thérapies en leur rappelant que la phytothérapie n'est pas anodine et qu'elle comporte comme tout médicament des effets secondaires, des précautions d'emploi et des contre-indications. Il est donc essentiel pour l'officinal et son équipe de bien connaître ces produits et de ne pas en banaliser la délivrance.

A l'aide des tableaux et d'arbres décisionnels, le pharmacien d'officine peut choisir le produit de phytothérapie le plus adapté et au dosage le plus proche des recommandations en vigueur.

ARBRES DECISIONNELS DE PRISE EN CHARGE





ANNEXES

Les mélanges de plantes pour tisanes ne doivent pas dépassé 10 drogues végétales, dont :

- pas plus de 5 drogues végétales considérées comme substances actives, chacune devant au minimum représenter 10% (m/m) du mélange total (Liste 1)
- pas plus de 3 drogues végétales pour l'amélioration de la saveur avec au total un maximum de 15% (m/m) du mélange total (Liste 2)
- pas plus de 2 drogues végétales pour l'amélioration de l'aspect avec au total un maximum de 10% (m/m) du mélange total (Liste 3)

Les drogues végétales utilisées comme substances actives ne peuvent être associées entre elles que si elles ont des propriétés médicamenteuses identiques ou complémentaires (classées de 1 à 24 selon leur domaine d'activité traditionnelle dans la liste 1) et si les modes de préparation des tisanes avec la drogue seule sont identiques (macération, infusion, décoction).

Pour une bonne homogénéité du mélange, il convient d'éviter l'association de drogues végétales dont le degré de fragmentation est trop différent.

Liste 1 : Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans les mélanges pour tisanes pour préparations officinales

1 – Aubépine (fleur, sommité fleurie), Coquelicot (pétale), Passiflore (partie aérienne)

2 – Mélilot (partie aérienne), Myrtille (fruit), Ratanhia (racine), Viburnum (écorce de tige), Vigne rouge (feuille)

3 – Aigremoine (sommité fleurie), Alchémille (partie aérienne), Bistorte (partie souterraine), Bourse à Pasteur (partie aérienne fleurie), Hamamélis (feuille), Houx (Petit) (partie souterraine), Mélilot (partie aérienne), Myrtille (fruit), Noisetier (feuille), Ratanhia (racine), Ronce (feuille), Salicaire (sommité fleurie), Viburnum (écorce de tige), Vigne rouge (feuille)

4 – Bardane (Grande) (racine), Ortie (feuille), Pensée sauvage (partie aérienne fleurie)

5 – Achillée millefeuille (sommité fleurie), Aneth (fruit), Angélique (partie souterraine), Anis (fruit), Aspérule odorante (partie aérienne), Badianier de Chine (fruit), Basilic (feuille), Calament (sommité fleurie), Camomille romaine (fleur), Cannelier de Ceylan (écorce de tige), Carvi (fruit), Coriandre (fruit), Fenouil doux (fruit), Giroflier (bouton floral), Matricaire (fleur de), Mélilot (partie aérienne), Mélisse (feuille), Menthe poivrée (feuille), Origan (feuille), Réglisse (racine), Romarin (feuille), Sarriette des montagnes (sommité fleurie), Serpolet (partie aérienne fleurie), Thym (feuille, fleur), Verveine odorante (feuille)

6 – Achillée millefeuille (sommité fleurie), Aneth (fruit), Angélique (partie souterraine), Anis (fruit), Aspérule odorante (partie aérienne), Badianier de Chine (fruit), Basilic (feuille), Bouillon blanc (fleur), Calament (sommité fleurie), Camomille romaine (fleur), Carvi (fruit), Coriandre (fruit), Fenouil doux (fruit), Guimauve (feuille, fleur), Mauve (feuille, fleur), Mélilot (partie aérienne), Mélisse (feuille), Menthe poivrée (feuille), Myrtille (fruit), Pensée sauvage (partie aérienne fleurie), Psyllium (graine)

7 – Artichaut (feuille), Aunée (partie souterraine), Bardane (Grande) (racine), Boldo (feuille), Bouleau (feuille), Bugrane (racine), Cassissier (feuille), Chiendent (rhizome), Frêne (feuille), Fumeterre (partie aérienne), Genêt à balai (fleur), Griottier (pédoncule de fruit), Kinkéliba (feuille), Lamier blanc (corolle mondée), Maïs (style), Menthe poivrée (feuille), Olivier (feuille), Orthosiphon (feuille, tige feuillée), Piloselle (plante entière), Pissenlit (racine), Prêle (partie aérienne stérile), Reine des prés (fleur, sommité fleurie), Romarin (feuille), Solidage (sommité fleurie), Sureau (fleur), Tilleul (écorce)

8 – Aigremoine (sommité fleurie), Alchémille (partie aérienne), Bistorte (partie souterraine), Fraisier (rhizome), Géranium herbe à Robert (partie aérienne fleurie), Myrtille (fruit),

Noisetier (feuille), Noyer (feuille), Paullinia (graine, guarana), Tormentille (rhizome), Ronce (feuille), Rosier (bouton floral, pétale), Salicaire (sommité fleurie), Théier (feuille)

9 – Armoise (feuille, sommité fleurie), Camomille (Grande) (partie aérienne), Gattilier (fruit)

10 – Aneth (fruit), Artichaut (feuille), Boldo (feuille), Curcuma (rhizome), Fumeterre (partie aérienne), Kinkéliba (feuille), Pissenlit (racine, partie aérienne), Romarin (feuille), Temoe-lawacq (rhizome), Tilleul (écorce)

11 – Chardon-Marie (fruit), Curcuma (rhizome), Menthe poivrée (feuille), Temoe-lawacq (rhizome)

12 – Quinquina (écorce), Reine des prés (fleur, sommité fleurie), Saule (écorce)

13 – Absinthe (feuille, sommité fleurie), Armoise (feuille, sommité fleurie), Centaurée (Petite) (sommité fleurie), Curcuma (rhizome), Genévrier (cône mûr), Gentiane (racine), Houblon (inflorescence femelle), Matricaire (fleur), Ményanthe (feuille), Oranger amer (épicarpe et mésocarpe), Quinquina (écorce), Temoe-lawacq (rhizome)

14 – Cannelier de Ceylan (écorce de tige), Églantier (pseudo-fruit = cynorrhodon), Éleuthérocoque (partie souterraine), Ginseng (racine), Karkadé (calice et calicule), Kolatier (noix de kola), Maté (feuille), Paullinia (graine, guarana), Théier (feuille)

15 – Cassissier (feuille), Chiendent (rhizome), Frêne (feuille), Maïs (style), Maté (feuille), Orthosiphon (feuille, tige feuillée), Paullinia (graine, guarana), Prêle (partie aérienne stérile), Sureau (fleur), Théier (feuille), Varech (thalle)

16 – Cannelier de Ceylan (écorce de tige), Centaurée (Petite) (sommité fleurie), Églantier (pseudo-fruit = cynorrhodon), Fenugrec (graine), Karkadé (calice et calicule), Ményanthe (feuille), Oranger amer (épicarpe et mésocarpe), Quinquina (écorce)

17 – Reine des prés (fleur, sommité fleurie), Saule (écorce)

18 – Aspérule odorante (partie aérienne fleurie), Aubépine (fleur, sommité fleurie), Ballote noire (sommité fleurie), Coquelicot (pétale), Eschscholtzia (partie aérienne fleurie), Gattilier (fruit), Houblon (inflorescence femelle), Lavande (fleur), Mélilot (partie aérienne), Mélisse (feuille),

Oranger amer (épicarpe et mésocarpe), Passiflore (partie aérienne), Tilleul (fleur), Valériane (racine), Verveine odorante (feuille)

19 – Aunée (partie souterraine), Ballote noire (sommité fleurie), Bouillon blanc (fleur), Coquelicot (pétale), Érysimum (partie aérienne fleurie), Guimauve (feuille, fleur), Lierre terrestre (partie aérienne), Marrube blanc (partie aérienne fleurie), Mauve (feuille, fleur),

Pensée sauvage (partie aérienne fleurie), Pied de chat (capitule), Pin sylvestre (bourgeon), Polygala (racine), Primevère (fleur, racine), Réglisse (racine), Serpolet (partie aérienne fleurie), Thym (feuille, fleur), Violette (fleur)

20 – Bourrache (sommité fleurie), Capucine (limbe et pétiole), Érysimum (partie aérienne fleurie), Eucalyptus (feuille), Hysope (feuille, sommité fleurie), Lierre terrestre (partie aérienne), Marrube blanc (partie aérienne fleurie), Origan (feuille), Pin sylvestre (bourgeon)

21 – Cassissier (feuille), Frêne (feuille), Harpagophyton (racine), Ortie (feuille), Reine des prés (fleur, sommité fleurie), Saule (écorce)

22 – Aneth (fruit), Artichaut (feuille), Aunée (partie souterraine), Bouleau (feuille), Bourrache (fleur), Bruyère cendrée (fleur), Buchu (feuille), Bugrane (racine), Busserole (feuille), Callune vulgaire (sommité fleurie), Cassissier (feuille), Chiendent (rhizome), Frêne (feuille), Genêt à balai (fleur), Genévrier (cône femelle), Griottier (pédoncule du fruit), Kinkéliba (feuille), Lamier blanc (corolle mondée), Maïs (style), Maté (feuille), Olivier (feuille), Orthosiphon (feuille, tige feuillée), Ortie (feuille), Piloselle (plante entière), Pissenlit (partie aérienne, racine), Prêle (partie aérienne stérile), Reine des prés (fleur, sommité fleurie), Solidage verge d'or (sommité fleurie), Sureau (fleur), Théier (feuille), Tilleul (écorce), Verveine officinale (partie aérienne)

23 – Bruyère cendrée (fleur), Buchu (feuille), Bugrane (racine), Busserole (feuille), Callune vulgaire (sommité fleurie), Genévrier (cône femelle)

24 – Carraghénanes, Guimauve (feuille, fleur), Ispaghul (graine, tégument de la graine), Lin (graine), Mauve (feuille, fleur), Psyllium (graine), Varech (thalle),

Liste des associations possibles dans les mélanges pour tisanes :

1+18

2+3

5+10

5+11

6+8

7+10

7+15

7+23

10+11

13+14

13+16

15+22

17+21

19+20

22 + 23

Liste 2 : Liste des drogues végétales pouvant être utilisées pour l'amélioration de la saveur des mélanges pour tisanes

Anis (fruit), Badianier de Chine (fruit), Basilic (feuille), Cannelier de Ceylan (écorce de tige), Carvi (fruit), Coriandre (fruit), Curcuma (rhizome), Eucalyptus (feuille), Fenouil doux (fruit), Fenouil amer (fruit), Genévrier (cône femelle), Gingembre (rhizome), Giroflier (bouton floral), Karkadé (calice et calicule), Mélisse (feuille), Menthe poivrée (feuille), Menthe verte (feuille), Muscadier aromatique (noix de muscade), Myrtille (fruit), Oranger amer (fleur, épicarpe et mésocarpe), Origan (feuille, fleur), Pin sylvestre (bourgeon), Réglisse (racine), Romarin (feuille), Rosier (bouton floral, pétale), Sarriette des montagnes (sommité fleurie), Sauge trilobée (feuille), Serpolet (partie aérienne fleurie), Temoe-lawacq (rhizome), Théier (feuille), Thym (feuille, fleur), Violette (fleur)

Liste 3 : Liste des drogues végétales pouvant être utilisées pour l'amélioration de l'aspect des mélanges pour tisanes

Bleuet (capitule), Coquelicot (pétale), Curcuma (rhizome), Karkadé (calice et calicule), Mauve (fleur), Rosier (bouton floral, pétale), Temoe-lawacq (rhizome), Violette (fleur)

Charlotte CAILLY

Prise en charge à l'officine des douleurs articulaires chroniques.

Avec le vieillissement de la population, les pathologies rhumatismales font partie des problèmes majeurs de santé publique. Elles sont très fréquentes, limitent l'activité et altèrent la qualité de vie des patients. Ces dernières années, les médecines alternatives et complémentaires ont connu un véritable engouement.

Cette thèse a pour but de définir quels sont les produits de phytothérapie les plus adaptés pour la prise en charge des douleurs articulaires chroniques en se basant sur de nombreuses études et sur les recommandations en vigueur.

Il ne faut pas oublier que la phytothérapie comporte comme tout médicament des effets secondaires, des précautions d'emploi et des contre-indications. Il est donc essentiel pour l'officiel de bien connaître ces produits. Une synthèse sous forme de tableaux et d'arbres décisionnels permet d'aider le pharmacien d'officine et son équipe dans ses choix à l'officine.

Mots clés : Phytothérapie, douleurs articulaires, arthrite, arthrose, pharmacien, choix, harpagophytum, saule, piment, huile essentielle de menthe

How to deal with chronic joint pains at the pharmacy's.

Due to the ageing of the population, the rheumatic pathologies are among the major problems of public health. They are very frequent, limit the activity and alter the quality of life of the patients. These last years, the alternative and complementary medicines knew a real craze.

This thesis aims at defining which phytotherapy products are the most adapted for the care of the chronic joint pains, based on numerous studies and on the current recommendations.

The herbal medicine, as any medicine, has side effects, precautions for use and contraindications. It is thus essential for the officinal staff to know well these products. A synthesis in the form of boards and of decision trees may help the pharmacist and his team to make the good choice.

Keywords: phytotherapy, herbal medicine, joint pains, arthritis, degenerative osteoarthritis, pharmacist, choice, harpagophytum, willow bark, hot pepper, essential mint oil