

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 mars 2017

par

Elsa VILLENEUVE

née le 17 août 1991, à Tulle (19)

**Place de la phytothérapie dans la prise en
charge des douleurs articulaires chroniques
à l'officine**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Angèle Lengo MAMBU

Mme le Docteur Marion MILLOT

Mme le Docteur Murielle VILLEGGER

Président

Juge

Juge



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 mars 2017

par

Elsa VILLENEUVE

née le 17 août 1991, à Tulle (19)

**Place de la phytothérapie dans la prise en
charge des douleurs articulaires chroniques
à l'officine**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Angèle Lengo MAMBU

Mme le Docteur Marion MILLOT

Mme le Docteur Murielle VILLEGGER

Président

Juge

Juge

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin (01.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

LAVERDET Betty (01.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat (01.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE ORGANIQUE – BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

A Madame le Professeur Angèle Lengo MAMBU,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour l'attention que vous avez portée à ce travail.

A Madame le Docteur Marion MILLOT,

Pour m'avoir accompagnée dans ce travail depuis le début,

Pour vos relectures, votre patience et vos conseils.

A Madame le Docteur Murielle VILLEGER,

Pour avoir accepté de faire parti de ce jury,

Pour les six mois passés dans votre officine, qui m'ont beaucoup appris.

A Madame le Docteur Nathalie GEISSEL,

Pour votre intérêt dès le début à cette thèse et pour les nombreuses ressources bibliographiques que vous avez eu la patience et la gentillesse de me fournir.

A mes parents,

Pour avoir toujours cru en moi et pour votre soutien permanent.

A François, Christelle et Jules,

A Emmanuelle et Romain,

Pour tous les bons moments, passés et à venir.

A Cédric,

Pour être là malgré l'éternelle distance.

A Lyvia et Stéphanie,

Pour les fous rires sur les bancs des amphis.

Aux pharmacies qui ont croisé mon chemin, en particulier la Pharmacie de Saint-Mexant et la Pharmacie du Parc, Pascale et Paule évidemment, Fabienne, Sylvie, Sabine...

A la Pharmacie Corbanèse, pour m'avoir fait confiance dès la sortie de la faculté.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

INTRODUCTION.....	20
Partie 1 : Les douleurs articulaires chroniques.....	22
I) L'arthrose.....	23
1) Définition – épidémiologie.....	23
2) Physiopathologie.....	23
2.1) L'articulation.....	23
2.2) Cartilage normal.....	24
2.3) Cartilage arthrosique.....	24
3) Diagnostic.....	26
3.1) Clinique.....	26
3.2) Imagerie.....	26
3.3) Biologie.....	27
4) Localisations de l'arthrose.....	27
4.1) Arthrose du rachis.....	27
4.2) Arthrose des membres supérieurs.....	28
4.2.1) Arthrose digitale.....	28
4.2.2) Autres localisations.....	28
4.3) Arthrose des membres inférieurs.....	29
4.3.1) Coxarthrose.....	29
4.3.2) Gonarthrose.....	29
4.3.3) Arthrose de la cheville.....	29
5) Etiologies	30
6) Traitements.....	31
6.1) Les traitements médicamenteux.....	32
6.1.1) Les traitements à action systémique	32
6.1.1.1) Antalgiques non opioïdes.....	32
6.1.1.2) Antalgiques opioïdes faibles.....	35
6.1.1.3) Antalgiques opioïdes forts.....	37
6.1.1.4) Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL)	37
6.1.2) Les traitements à action locale	40
6.1.2.1) Anti-inflammatoires non stéroïdiens sous forme topique.....	40
6.1.2.2) Injection intra-articulaire de corticoïdes.....	40
6.1.2.3) Injection intra-articulaire d'acide hyaluronique.....	40
6.1.2.4) Lavage articulaire.....	41
6.2) Les traitements non médicamenteux.....	41
6.2.1) Education thérapeutique	41



6.2.2) Rééducation	42
6.2.3) Chirurgie.....	43
II) L'arthrite.....	44
1) Définition – épidémiologie	44
2) Physiopathologie de l'inflammation	44
3) Diagnostique	45
3.1) Clinique.....	45
3.2) Imagerie.....	45
3.3) Biologie.....	45
4) Etiologies.....	46
4.1) Atteintes rhumatismales inflammatoires.....	46
4.1.1) La polyarthrite rhumatoïde	46
4.1.2) Les spondyloarthrites.....	49
4.1.2.1) La spondylarthrite ankylosante	49
4.1.2.2) Le rhumatisme psoriasique	50
4.1.2.3) Autres spondyloarthrites.....	52
4.1.3) Autres atteintes rhumatismales inflammatoires.....	52
4.2) Les arthropathies microcristallines	53
4.2.1) La goutte.....	53
4.2.2) La chondrocalcinose.....	55
4.3) Les arthrites septiques.....	56
5) Traitement.....	56
Partie 2 : La phytothérapie dans les douleurs articulaires.....	57
I) Plantes traditionnellement utilisées dans les douleurs articulaires.....	58
1) Plante à iridoïdes.....	58
1.1) Harpagophyton - <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.	58
1.1.1) Classification botanique et dénomination.....	58
1.1.2) Habitat et description botanique.....	58
1.1.3) Partie utilisée.....	59
1.1.4) Composition de la drogue.....	60
1.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	61
1.1.6) Mode d'administration et posologies.....	61
1.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	62
2) Plantes à flavonoïdes.....	63
2.1) Cassis – <i>Ribes nigrum</i> L.	63
2.1.1) Classification botanique et dénomination.....	63
2.1.2) Habitat et description botanique.....	63
2.1.3) Partie utilisée.....	64



2.1.4) Composition de la drogue.....	64
2.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	65
2.1.6) Mode d'administration et posologies.....	66
2.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	66
2.2) Orties - <i>Urtica dioica</i> L. et <i>Urtica urens</i> L.	67
2.2.1) Classification botanique et dénomination.....	67
2.2.2) Habitat et description botanique.....	67
2.2.3) Partie utilisée.....	68
2.2.4) Composition de la drogue.....	69
2.2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	69
2.2.6) Mode d'administration et posologies.....	70
2.2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	71
2.3) Frêne – <i>Fraxinus excelsior</i> L.	72
2.3.1) Classification botanique et dénomination.....	72
2.3.2) Habitat et description botanique.....	72
2.3.3) Partie utilisée.....	72
2.3.4) Composition de la drogue.....	73
2.3.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	74
2.3.6) Mode d'administration et posologies.....	75
2.3.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	75
3) Plantes à dérivés salicylés.....	76
3.1) Reine des prés – <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	76
3.1.1) Classification botanique et dénomination.....	76
3.1.2) Habitat et description botanique.....	76
3.1.3) Partie utilisée.....	77
3.1.4) Composition de la drogue.....	77
3.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	78
3.1.6) Mode d'administration et posologies.....	79
3.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	79
3.2) Saule blanc – <i>Salix alba</i> L.	80
3.2.1) Classification botanique et dénomination.....	80
3.2.2) Habitat et description botanique.....	80
3.2.3) Partie utilisée.....	80
3.2.4) Composition de la drogue.....	81
3.2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	82
3.2.6) Mode d'administration et posologies.....	83
3.2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	83
4) Plante à lactones sesquiterpéniques.....	85
4.1) Arnica – <i>Arnica montana</i> L.	85
4.1.1) Classification botanique et dénomination.....	85
4.1.2) Habitat et description botanique.....	85



4.1.3) Partie utilisée.....	85
4.1.4) Composition de la drogue.....	86
4.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	87
4.1.6) Mode d'administration et posologies.....	88
4.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	88
5) Plante à curcuminoïdes.....	89
5.1) Curcuma – <i>Curcuma longa</i> L.	89
5.1.1) Classification botanique et dénomination.....	89
5.1.2) Habitat et description botanique.....	89
5.1.3) Partie utilisée.....	89
5.1.4) Composition de la drogue.....	90
5.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	91
5.1.6) Mode d'administration et posologies.....	92
5.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	93
6) Plante à capsïcinoïdes.....	94
6.1) Piment – <i>Capsicum annum</i> L.	94
6.1.1) Classification botanique et dénomination.....	94
6.1.2) Habitat et description botanique.....	94
6.1.3) Partie utilisée.....	95
6.1.4) Composition de la drogue.....	95
6.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	96
6.1.6) Mode d'administration et posologies.....	96
6.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	97
7) Plante à acides triterpéniques.....	98
7.1) Boswellie – <i>Boswellia serrata</i> Roxb.	98
7.1.1) Classification botanique et dénomination.....	98
7.1.2) Habitat et description botanique.....	98
7.1.3) Partie utilisée.....	98
7.1.4) Composition de la drogue.....	99
7.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	100
7.1.6) Mode d'administration et posologies.....	101
7.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	101
8) Les plantes reminéralisantes.....	102

II) Plantes chinoises récemment introduites dans la Pharmacopée Européenne et ayant un intérêt dans les douleurs articulaires..... 105

1) Plante à iridoïdes : <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	105
1.1) Classification botanique et dénomination.....	105
1.2) Habitat et description botanique.....	105
1.3) Partie utilisée.....	106
1.4) Composition de la drogue.....	107
1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	107



1.6) Mode d'administration et posologies.....	108
1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	108
2) Plante à flavonoïdes : Mandarinier – <i>Citrus reticulata</i> Blanco.....	109
2.1) Classification botanique et dénomination.....	109
2.2) Habitat et description botanique.....	109
2.3) Partie utilisée.....	110
2.4) Composition de la drogue.....	110
2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	111
2.6) Mode d'administration et posologies.....	111
2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	112
3) Plante à lignanes : Magnolia – <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils.	113
3.1) Classification botanique et dénomination.....	113
3.2) Habitat et description botanique.....	113
3.3) Partie utilisée.....	114
3.4) Composition de la drogue	114
3.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	115
3.6) Mode d'administration et posologies.....	115
3.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	116
4) Plante à alcaloïdes : Sinomenium – <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehd. et Wils.	117
4.1) Classification botanique et dénomination.....	117
4.2) Habitat et description botanique.....	117
4.3) Partie utilisée.....	118
4.4) Composition de la drogue.....	118
4.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques.....	119
4.6) Mode d'administration et posologies.....	119
4.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi.....	120
Partie 3 : En pratique à l'officine.....	121
I) Généralités.....	122
1) Tisanes.....	122
2) Médicaments à base de plantes.....	123
3) Compléments alimentaires.....	123
II) Conseils pharmaceutiques.....	125
1) Arbres décisionnels de prise en charge.....	125
2) Exemples de prise en charge.....	128
3) Conseils associés.....	133
CONCLUSION.....	135
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	136
SERMENT DE GALIEN.....	160



Table des figures

Figure 1 : Schéma d'une articulation normale.....	23
Figure 2 : Schéma d'une articulation arthrosique.....	25
Figure 3 : Structure chimique du paracétamol	32
Figure 4 : Action des cyclo-oxygénases 1 et 2 et inhibitions possibles.....	33
Figure 5 : Structures chimiques du diclofénac, du naproxène et de l'étoricoxib.....	35
Figure 6 : Structures chimiques de la codéine et du tramadol.....	36
Figure 7 : Structure chimique de la morphine	37
Figure 8 : Structure chimique de la diacéine.....	38
Figure 9 : Drogue végétale d' <i>Harpagophytum procumbens</i> DC.	59
Figure 10 : Structure chimique de l'harpagoside	60
Figure 11 : <i>Ribes nigrum</i> L.	63
Figure 12 : Drogue végétale de <i>Ribes nigrum</i> L.	64
Figure 13 : Structure chimique de tanins condensés	65
Figure 14 : <i>Urtica dioïca</i> L.	67
Figure 15 : Drogue végétale d' <i>Urtica dioïca</i> L.	68
Figure 16 : Structure chimique de l'acide chlorogénique.....	70
Figure 17 : Drogue végétale de <i>Fraxinus excelsior</i> L.	73
Figure 18 : Structure chimique de l'esculétine	74
Figure 19 : <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	76
Figure 20 : Drogue végétale de <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	77
Figure 21 : Structure chimique du salicylate de méthyle	78
Figure 22 : Drogue végétale de <i>Salix alba</i> L.	81
Figure 23 : Structures chimiques du salicoside, de l'alcool salicylique et de l'acide salicylique.....	82
Figure 24 : Drogue végétale d' <i>Arnica montana</i> L.	86
Figure 25 : Structures chimiques de l'hélénaline et de la 11,13-dihydrohélénaline	87
Figure 26 : Drogue végétale de <i>Curcuma longa</i> L.	90
Figure 27 : Structure chimique de la curcumine	91
Figure 28 : <i>Capsicum annuum</i> L.	94
Figure 29 : Structure chimique de la capsaïcine.....	95
Figure 30 : Drogue végétale de <i>Boswellia serrata</i> Roxb.	99
Figure 31 : Structure chimique d'acides boswelliques	100



Figure 32 : <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	106
Figure 33 : Structures chimiques de l'aucuboside et du diglucoside de pinorésinol	107
Figure 34 : <i>Citrus reticulata</i> Blanco	109
Figure 35 : Structure chimique de l'héspéridine	110
Figure 36 : <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils.	113
Figure 37 : Structures chimiques du magnolol et de l'honokiol	114
Figure 38 : <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehd. et Wils.	117
Figure 39 : Structure chimique de la sinoméline	118

Liste des abréviations

AASAL : Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

COX : Cyclo-Oxygénase

CRP : Protéine C Réactive

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EMA : European Medicines Agency

EPS : Extrait de Plantes Standardisé

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

EULAR : European League Against Rheumatism

GABA : acide γ -aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HMPC : Committee On Herbal Medicinal Products

IGF : Insulin-like Growth Factor

IL : Interleukine

IMAO : Inhibiteur de Monoamine Oxydase

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MAP : Mitogen Activated Protein

MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PG : Prostaglandine

PNNS : Programme National Nutrition Santé

SMR : Service Médical Rendu



TGF : Transforming Growth Factor-beta

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid

TNF : Tumor Necrosis Factor

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

Que ce soit lors des consultations médicales ou au comptoir de l'officine, les plaintes des patients concernant les douleurs articulaires chroniques sont de plus en plus fréquentes et concernent des personnes de plus en plus jeunes. Ces douleurs articulaires freinent les activités du quotidien et impactent ainsi la qualité de vie des patients.

Pour soulager ces douleurs et maintenir la fonction articulaire, des médicaments de crise et de fond sont disponibles. Néanmoins, la méfiance grandissante des patients vis-à-vis des médicaments allopathiques, leurs effets indésirables gênants, poussent les gens à envisager le recours à des alternatives plus naturelles, au premier rang desquelles, la phytothérapie.

Utilisées depuis des millénaires pour soigner toute sorte de maux, les plantes ont progressivement atteint un statut plus scientifique grâce notamment à l'élaboration de monographies internationales. Dans le domaine de la rhumatologie, les plantes ont toute leur place dans la mesure où certaines ont la capacité de soulager la douleur et d'enrayer les inflammations.

Le monde occidental n'ayant pas l'apanage de l'art de soigner par les plantes, certaines autres cultures, à l'instar de l'Asie orientale et notamment à travers la Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC), sont également pourvoyeuses de nombreuses plantes d'intérêt médical et rhumatologique.

Pour explorer ces différentes facettes, nous aborderons dans un premier temps, les douleurs articulaires chroniques, à travers l'arthrose et l'arthrite, leurs étiologies et leurs traitements conventionnels.

Dans un second temps, nous nous intéresserons aux plantes traditionnellement utilisées pour soulager ces douleurs articulaires. Après avoir détaillé les principales plantes employées actuellement ou historiquement en Europe, nous décrirons quelques plantes issues de la Médecine Traditionnelle Chinoise. Ainsi, nous mettrons en lumière les potentiels futures alternatives ou compléments à ces plantes traditionnelles, à travers un travail de recherche sur les plantes chinoises introduites ces dernières années dans la Pharmacopée Européenne et dont les études scientifiques laissent apparaître un possible intérêt dans le traitement de ces douleurs articulaires.

Enfin, dans une troisième partie, nous mettrons à la disposition du pharmacien et de l'équipe officinale, un ensemble d'outils sous forme d'arbres décisionnels et de tableaux, pour leur permettre d'aborder efficacement la question des douleurs articulaires au comptoir et d'apporter une solution personnalisée à chaque patient.



Un point que nous n'avons pas abordé dans ce travail est l'intérêt de l'utilisation des huiles essentielles dans le traitement des douleurs articulaires. Parmi ces huiles antalgiques on peut citer l'huile essentielle d'eucalyptus citronné, de gaulthérie couchée, de menthe poivrée ou encore de romarin camphré. L'aromathérapie, à l'instar de la phytothérapie, est actuellement en plein essor mais les études scientifiques visant à valider leurs propriétés restent à l'heure actuelle encore trop peu nombreuses.



Partie 1 :

Les douleurs articulaires

chroniques



I) L'arthrose

1) Définition – épidémiologie

L'arthrose est une maladie dégénérative qui se traduit par la destruction progressive du cartilage articulaire.

L'OMS définit l'arthrose comme « 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 » [1].

L'arthrose est la pathologie articulaire la plus fréquemment rencontrée. En France, elle touche environ 10 millions de personnes dont la moitié est symptomatique [2].

2) Physiopathologie [3] [4]

2.1) L'articulation

L'articulation correspond à la jonction entre deux extrémités osseuses qui sont recouvertes par le cartilage. L'ensemble est inclus dans une capsule tapissée à sa face interne par la membrane synoviale. Celle-ci sécrète le liquide synovial ou synovie qui a pour rôle de lubrifier l'articulation grâce à la sécrétion d'acide hyaluronique. Autour de la capsule, on trouve ligaments et tendons.



Figure 1 : Schéma d'une articulation normale [5]

2.2) Cartilage normal

Le cartilage se situe donc entre deux surfaces osseuses et permet leur glissement l'une contre l'autre, engendrant la mobilité de l'articulation. Parallèlement, il absorbe les chocs, il répartit et transmet les contraintes et il maintient à un niveau acceptable les forces qui s'exercent sur l'articulation.

La matrice du cartilage comprend un réseau de fibres de collagène de type 2, des protéoglycanes, molécules hydrophiles et un unique type de cellules, les chondrocytes. Le cartilage n'étant pas vascularisé, les chondrocytes se nourrissent par imbibition à partir de la synovie. Ils synthétisent les composants de la matrice cartilagineuse. Ainsi, les chondrocytes synthétisent le collagène et les protéoglycanes qui forment le cartilage, mais également des protéases, enzymes à l'origine de la dégradation de ce cartilage.

2.3) Cartilage arthrosique

Le vieillissement articulaire normal entraîne une diminution du nombre de chondrocytes, une diminution de la qualité de la synthèse des protéoglycanes et donc de la teneur en eau dans la matrice, et une dénaturation des fibres de collagène. Le cartilage sénescant est donc fragilisé et des fissurations macroscopiques peuvent apparaître.

L'arthrose a pour origine une hyperpression sur le cartilage.

Cette hyperpression induit d'une part, une augmentation de la synthèse des protéoglycanes et donc de l'hydratation du cartilage et d'autre part, une rupture du réseau de collagène. Le cartilage devient alors oedématié, il s'amincit en générant un pincement de l'interligne articulaire, et se fissure, des fragments pouvant aller se loger dans la cavité articulaire.

La membrane synoviale tente alors de nettoyer ces fragments en induisant une inflammation de la synovie qui peut engendrer un épanchement synovial, cela correspond aux phases congestives ou inflammatoires, que l'on retrouve dans l'arthrose.



L'hyperpression augmente également le métabolisme des chondrocytes.

En plus de synthétiser des protéoglycanes, dont la qualité décroît, et du collagène, les chondrocytes tentent de réparer le cartilage en synthétisant des Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) et des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), facteurs de croissance favorisant la reconstruction du cartilage. Parallèlement, l'os sous-chondral, fragilisé par la pression entre les deux surfaces osseuses, va réagir en réaction à cette synthèse en produisant des ostéophytes, collerettes osseuses néo-formées. A terme, l'arthrose provoque une condensation de l'os sous-chondral et l'apparition de géodes.



Figure 2 : Schéma d'une articulation arthrosique [5]

A côté de cette action anabolique, le chondrocyte a une activité catabolique en produisant des substances de destruction. Sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleuline-1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), le chondrocyte produit des enzymes chondrolytiques, les métalloprotéases : collagénases et stromélysines qui détruisent respectivement le collagène et les protéoglycanes.

Sous l'effet de ces nombreux changements matriciels, le chondrocyte finit par s'hypertrophier et mourir par apoptose.

Au final, l'activité catabolique qui prend le pas sur l'activité anabolique du chondrocyte, la mort cellulaire de celui-ci, l'inflammation de la membrane synoviale et la dégradation de l'os sous-chondral sont autant d'éléments qui contribuent à la destruction progressive de la matrice cartilagineuse et donc à entretenir la maladie arthrosique.

3) Diagnostic [3]

3.1) Clinique

Le principal signe clinique qui pousse les patients à consulter est la douleur. C'est celle-ci qui va orienter la prise en charge du patient arthrosique. Le cartilage n'étant pas innervé, la douleur provient des structures voisines à savoir la membrane synoviale, la capsule, l'os sous-chondral, les tendons et les ligaments.

En phase chronique, la douleur est de type mécanique, c'est-à-dire qu'elle survient lorsque l'articulation est mobilisée et augmente donc au cours de la journée pour atteindre son maximum en fin de journée. La douleur est soulagée par le repos et ne réveille pas le patient la nuit. Une raideur le matin au réveil est en revanche possible mais elle est de courte durée.

En phase congestive, c'est-à-dire lors des poussées inflammatoires, la douleur est plus vive, présente dès le matin et peut survenir la nuit. La douleur s'accompagne d'une raideur matinale plus longue et de signes d'inflammation à savoir une chaleur, une rougeur et un gonflement.

La douleur et la raideur articulaires peuvent être accompagnées par une gêne fonctionnelle qui limite le patient dans ses mouvements.

3.2) Imagerie

La radiographie est la technique d'imagerie systématiquement utilisée pour confirmer le diagnostic d'arthrose et évaluer l'état de l'articulation.

On peut observer un pincement de l'interligne articulaire correspondant à l'amincissement du cartilage. On peut aussi retrouver des modifications de l'os sous-chondral comme des ostéophytes ou becs de perroquet qui sont des excroissances de l'os que celui-ci produit en réaction aux frottements répétés dûs au manque de cartilage, des ostéoscléroses (densifications de l'os sous-chondral) et des géodes (cavités formées dans l'os sous-chondral).

L'atteinte radiologique n'étant pas corrélée avec l'atteinte clinique, la douleur ou le retentissement fonctionnel peuvent se manifester chez un patient présentant peu de signes radiologiques et inversement.



Dans ce cas, en cas d'absence d'anomalie radiologique, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut se révéler utile pour confirmer ou infirmer le diagnostic en mettant notamment en lumière les atteintes de l'os sous-chondral et la synovite [6].

3.3) Biologie

Au niveau biologique, on ne retrouve pas d'anomalies spécifiques et caractéristiques de l'atteinte articulaire sauf en cas de poussée inflammatoire. Si l'articulation présente une poussée congestive avec un épanchement de synovie, on peut en effet réaliser une ponction articulaire et analyser le liquide synovial qui se révélera jaune clair et visqueux avec moins de 1000 éléments par mm³.

L'étude des biomarqueurs dans le cadre de l'arthrose pourrait permettre à terme d'optimiser le diagnostic et le suivi des patients.

4) Localisations de l'arthrose

L'arthrose peut toucher toutes les articulations mais certaines y sont plus sujettes.

4.1) Arthrose du rachis

L'arthrose du rachis est une des plus fréquentes localisations de l'arthrose mais sans forcément d'incidence clinique. Elle peut concerner le rachis cervical, ou cervicarthrose, et est le plus souvent asymptomatique mais peut se traduire par des douleurs de la nuque pouvant irradier vers l'occiput ou les épaules.

Elle peut aussi se traduire par une atteinte dorso-lombaire avec des lombalgies chroniques ou aiguës (lumbagos) et dans une moindre mesure des dorsalgies.



4.2) Arthrose des membres supérieurs

4.2.1) Arthrose digitale

L'arthrose digitale est la localisation la plus fréquente de l'arthrose des membres supérieurs puisqu'elle touche environ 85 % des plus de 70 ans [4].

Elle concerne d'une part les doigts longs, en touchant les interphalangiennes distales et dans une moindre mesure, les interphalangiennes proximales.

L'arthrose digitale se caractérise par la présence à terme de déformations des interphalangiennes sous forme de tuméfactions : les nodules d'Heberden pour les interphalangiennes distales et les nodosités de Bouchard pour les interphalangiennes proximales.

D'autre part, l'arthrose peut aussi concerner le pouce, c'est la rhizarthrose, elle touche alors l'articulation trapézométacarpienne avec des douleurs de la racine du pouce.

4.2.2) Autres localisations

L'arthrose de l'épaule ou omarthrose concerne principalement l'articulation scapulo-humérale (entre l'omoplate et l'humérus) et est souvent secondaire à une lésion de la coiffe des rotateurs.

Les arthroses du poignet et du coude sont plus rares et souvent liées à des microtraumatismes répétés.



4.3) Arthrose des membres inférieurs

4.3.1) Coxarthrose

L'arthrose de la hanche ou coxarthrose touche l'articulation coxofémorale (entre l'os iliaque et le fémur). Elle peut être primitive ou secondaire à une anomalie architecturale de la hanche et se traduit par une douleur mécanique au niveau du pli de l'aîne, douleur qui peut irradier au niveau de la cuisse.

La coxarthrose touche 5 % des personnes de plus de 55 ans [3]. Elle limite les mouvements de rotation et de flexion de la hanche et impacte donc la vie quotidienne en limitant le périmètre de marche ou les mouvements d'accroupissement.

4.3.2) Gonarthrose

L'arthrose du genou ou gonarthrose est l'arthrose la plus fréquente des membres inférieurs, elle touche 20 à 30 % des personnes entre 60 et 70 ans [4].

Le plus souvent bilatérale, elle concerne l'articulation fémorotibiale (entre le fémur et le tibia) et l'articulation fémoropatellaire (entre le fémur et la rotule), articulations qui peuvent être touchées simultanément chez une même personne. L'arthrose fémorotibiale se caractérise par une douleur diffuse dans le genou tandis l'arthrose fémoropatellaire est caractérisée par une douleur à la face antérieure du genou.

4.3.3) Arthrose de la cheville

Plus rare, l'arthrose de la cheville est souvent secondaire à un traumatisme. Elle se caractérise par des douleurs à la marche.



5) Etiologies [7]

Les étiologies de l'arthrose n'étant pas entièrement élucidées, on parle plutôt de facteurs de risque qui peuvent être combinés et dont les conséquences dépendent de la localisation de l'articulation.

➤ Facteurs de risque mécaniques

Comme nous l'avons vu précédemment, l'arthrose est due à une hyperpression articulaire.

Ainsi, un surpoids (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m^2) ou une obésité (IMC \geq à 30 kg/m^2) [8] peuvent entraîner une arthrose des membres inférieurs, notamment des genoux. En effet, chaque augmentation d'une unité d'IMC majore le risque de gonarthrose de 15 % [9].

De même, des microtraumatismes répétés peuvent aboutir à une arthrose, comme l'arthrose du genou chez le carreleur, tout comme les traumatismes engendrés par la pratique d'un sport à haut niveau.

Enfin, une charge mécanique normale peut engendrer une arthrose en cas de déformations articulaires congénitales ou acquises, mais également en cas de cartilage sénescence, la prévalence de l'arthrose augmentant avec l'âge.

➤ Facteurs de risque génétiques

Plusieurs études cliniques ont montré l'incidence de la génétique dans la survenue ou la progression de l'arthrose, en particulier la coxarthrose, la gonarthrose et l'arthrose digitale.

Ainsi, une étude britannique de 2007 portant sur 228 jumelles monozygotes et 390 jumelles dizygotes a montré une augmentation de la progression de la gonarthrose (progression évaluée par la présence d'ostéophytes et de pincement de l'interligne articulaire) supérieure chez les jumelles monozygotes que chez les dizygotes, évaluant l'impact génétique entre 48 et 71 % [10].

Une étude similaire portant sur la coxarthrose estime l'influence des facteurs génétiques à 60 % [11].



Les mécanismes impliqués restent en revanche inconnus mais l'étude de ces facteurs de risque génétiques pourrait permettre à terme, d'identifier les individus ayant un risque élevé de développer une arthrose et de faire émerger de nouvelles cibles pharmacologiques.

➤ Facteurs de risque hormonaux

Après 50 ans, l'arthrose touche préférentiellement la femme et ceci est particulièrement vrai après la ménopause. En revanche, la fréquence de survenue de l'arthrose diminue chez les femmes prenant un traitement substitutif œstroprogestatif. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les chondrocytes ont des récepteurs aux œstrogènes dont la stimulation induit la synthèse de facteurs de croissance. Ainsi, la diminution de la synthèse d'œstrogènes à la ménopause aurait un impact sur les fonctions de synthèse du cartilage [12].

6) Traitements

Le traitement de l'arthrose est avant tout symptomatique et repose sur des traitements médicamenteux et non médicamenteux.



6.1) Les traitements médicamenteux

6.1.1) Les traitements à action systémique [13]

6.1.1.1) Antalgiques non opioïdes

➤ Paracétamol

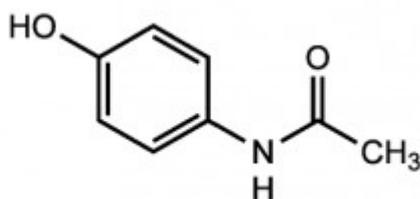


Figure 3 : Structure chimique du paracétamol [14]

Le paracétamol (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®) est l'antalgique de première intention dans l'arthrose notamment du fait de son bon profil de tolérance.

Chez l'adulte, la posologie est d'un gramme par prise trois à quatre fois par jour avec un intervalle minimum de quatre heures entre les prises. Chez une personne présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), la posologie maximale est de trois grammes par jour avec un intervalle minimum de huit heures entre les prises.

Le paracétamol présente l'avantage d'engendrer peu d'effets indésirables hormis de rares réactions d'hypersensibilité et des troubles cutanés qui imposent l'arrêt définitif de ce médicament, ainsi que de très rares troubles hématologiques à type de thrombopénies. Le paracétamol est potentiellement hépatotoxique, ce qui impose une posologie maximale de trois grammes par jour chez les sujets âgés, les personnes dénutries, éthyliques ou présentant une atteinte hépatique. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

Il existe une précaution d'emploi entre le paracétamol à quatre grammes par jour pendant au moins quatre jours et les anti-vitamines K (AVK) avec un risque d'augmentation de l'effet des anti-coagulants et donc du risque hémorragique, ce qui impose un contrôle plus fréquent de l'International Normalized Ratio (INR).

➤ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Il est possible d'avoir recours aux AINS en cas d'échec du paracétamol et en particulier dans les phases inflammatoires de l'arthrose.

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2 [15]. Les COX-1 sont constitutives et ont un rôle homéostatique notamment au niveau plaquettaire, gastrique et rénal. Leur inhibition explique ainsi les effets indésirables hématologiques, digestifs et rénaux des AINS. Les COX-2 sont inductibles et sont libérées lors des phénomènes inflammatoires et induisent la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

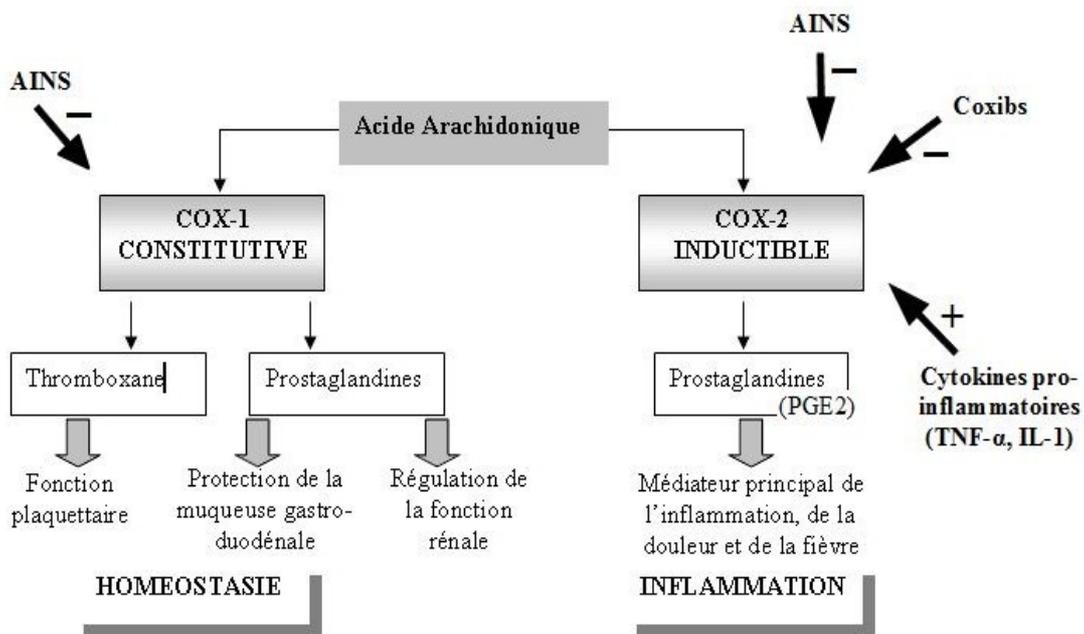


Figure 4 : Action des cyclo-oxygénases 1 et 2 et inhibitions possibles [16]

Les AINS sont antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et anti-agrégants plaquettaires. Une méta-analyse conduite par Zhang *et al* (2004) [17], et portant sur dix essais randomisés, a montré que le paracétamol, bien qu'efficace, le serait moins que les AINS dans les douleurs de l'arthrose. Néanmoins, les AINS doivent être utilisés avec prudence en raison de leurs nombreuses précautions d'emploi.

Les principaux effets indésirables sont la toxicité gastro-intestinale (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales voire ulcères gastro-duodénaux, hémorragies digestives), des réactions d'hypersensibilité, une toxicité rénale (rétention hydrosodée, insuffisance rénale aiguë), ainsi que de rares troubles hépatiques et hématologiques.

Dans le cadre de la prévention des lésions gastro-duodénales qui peuvent survenir lors de la prise d'AINS, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les plus de 65 ans ou en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal [18].

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, d'ulcère gastro-digestif évolutif, d'insuffisances hépatique, rénale et cardiaque sévères et à partir du sixième mois de grossesse (durant toute la grossesse pour les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs).

Ils ne doivent pas être associés avec les autres AINS et l'aspirine (en raison de la majoration du risque d'hémorragie digestive), avec les anticoagulants (augmentation du risque hémorragique), avec le lithium (majoration de la lithiémie) et avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine en raison de l'augmentation du risque de sa toxicité hématologique.

Une récente méta-analyse portant sur 74 études cliniques randomisées a montré que le diclofénac (Voltarène®) à 150 mg par jour et l'étoricoxib (Arcoxia®) à 60 mg par jour présentent la meilleure efficacité antalgique dans les douleurs de l'arthrose, comparé à d'autres AINS (ibuprofène, naproxène, célécoxib) [19]. Néanmoins, le diclofénac et les coxibs sont les AINS qui présentent le risque cardio-vasculaire le plus élevé, ce qui les contre-indique en cas de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC). *A contrario*, plusieurs études montrent que le naproxène (Apranax®, Naprosyne®) aurait le risque cardiovasculaire le plus faible [20] [21].



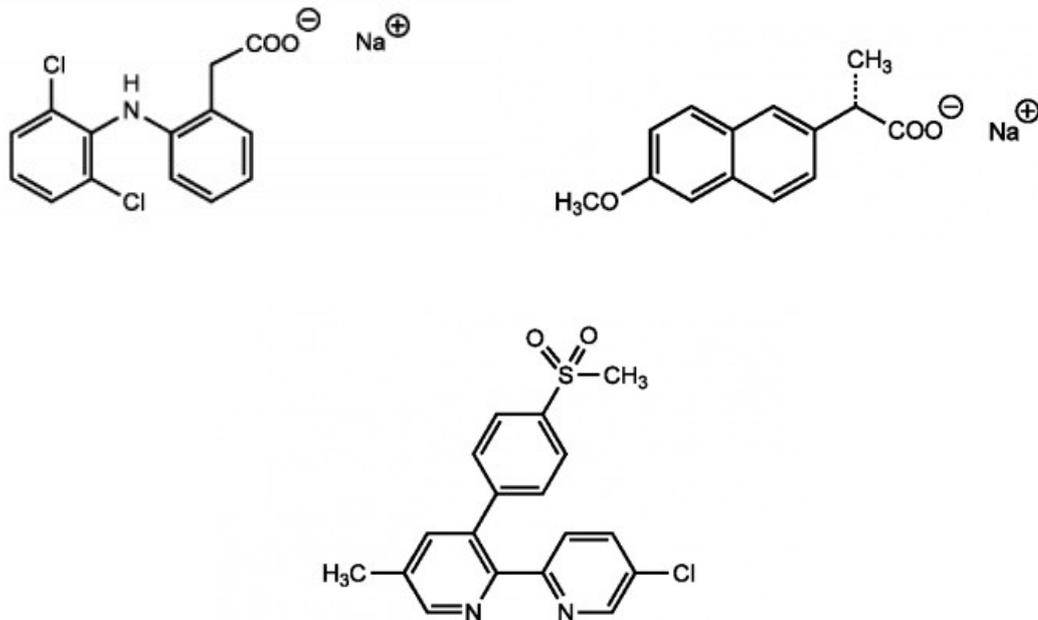


Figure 5 : Structures chimiques du diclofénac, du naproxène et de l'étoricoxib [14]

Il existe un grand nombre de molécules qui seront donc prescrites en fonction du rapport bénéfice/risque, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée minimale nécessaire, en tenant compte particulièrement des risques digestifs et cardiovasculaires.

6.1.1.2) Antalgiques opioïdes faibles

En cas d'inefficacité du paracétamol, il est possible de se tourner vers les antalgiques de palier II tels que la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol, en cas de douleurs d'intensité modérée à intense.

La codéine, associée au paracétamol (Codoliprane®, Dafalgan codéine®), agit grâce à sa métabolisation hépatique en morphine. Comme la dihydrocodéine, la codéine est un agoniste opioïde pur ce qui explique que leurs effets indésirables soient ceux des opioïdes tels que constipation, nausées et vomissements, somnolence et dépression respiratoire. Un phénomène de dépendance est également possible, tout comme un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. La codéine et la dihydrocodéine sont contre-indiquées en cas d'asthme et d'insuffisance respiratoire. La codéine est contre-indiquée au cours de l'allaitement.

Le tramadol, seul ou associé au paracétamol (Ixprim®, Zaldiar®), en libération immédiate ou prolongée, a un effet opioïde et un effet monoaminergique puisqu'il agit comme un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les effets indésirables qu'il peut entraîner sont : vertiges, somnolence, céphalées, nausées, vomissements, constipation et sécheresse buccale. Le tramadol est contre-indiqué en cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement et en cas d'association aux inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) à cause du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

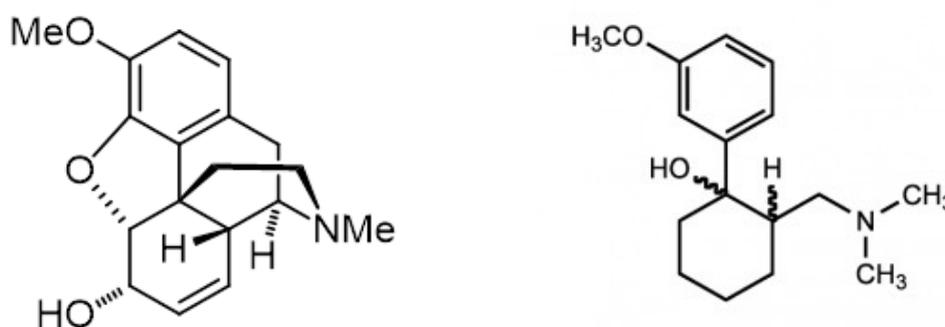


Figure 6 : Structures chimiques de la codéine et du tramadol [14]

Le paracétamol peut également être associé à la poudre d'opium (Izalgi®, Lamaline®). Les effets indésirables sont ceux des morphiniques et les contre-indications sont l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'asthme, l'insuffisance respiratoire, en cas de grossesse et d'allaitement.

Dans tous les cas, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder trois à quatre grammes par jour.

Toutes ces thérapeutiques devront être utilisées avec prudence notamment au vu de leurs effets secondaires et de l'âge moyen des patients arthrosiques.



6.1.1.3) Antalgiques opioïdes forts

Les antalgiques opioïdes forts sont utilisés en dernier recours et de manière exceptionnelle, en cas de douleurs rebelles non soulagées par les médicaments précédents. L'efficacité du traitement et les éventuels effets indésirables doivent être régulièrement réévalués et le traitement doit être de courte durée.

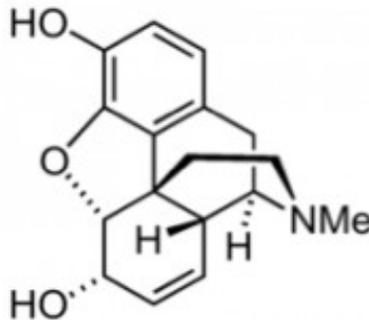


Figure 7 : Structure chimique de la morphine [14]

6.1.1.4) Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) [4]

Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente sont considérés comme le traitement de fond des douleurs de l'arthrose. Cette classe est représentée par la diacébéine, la chondroïtine sulfate, la glucosamine et les insaponifiables d'avocat et de soja. Ils ont un effet antalgique retardé, puisqu'ils agissent avec un délai d'action de quatre à huit semaines mais avec une rémanence de quatre à six semaines. Bien que leur éventuel effet sur l'évolution de l'arthrose reste à démontrer, les AASAL permettraient de réduire la prise d'antalgiques et d'AINS tout en étant bien tolérés et de retarder le recours à une chirurgie prothétique.

La Haute Autorité de Santé a néanmoins estimé que leur service médical rendu (SMR) était insuffisant, ce qui a entraîné leur déremboursement par les organismes d'assurance maladie.

➤ Diacéréine

La diacéréine (Art 50®, Zondar®) est un anti-inflammatoire indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche et du genou. Sa structure chimique dérive de la rhéine, anthraquinone retrouvée dans certaines plantes telles que le séné et la rhubarbe.

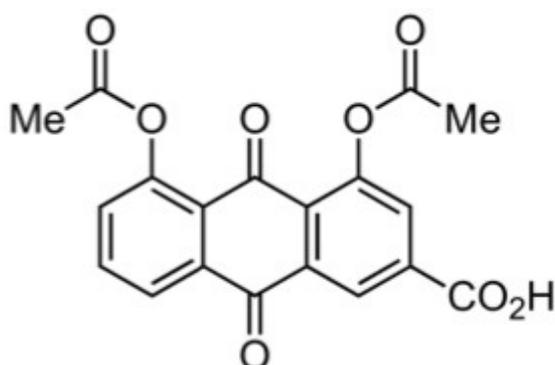


Figure 8 : Structure chimique de la diacéréine [14]

Des études ont montré que cette molécule inhibe la synthèse de l'interleukine 1 et agirait donc sur l'activité catabolique du cartilage. De plus, la diacéréine stimulerait la synthèse des protéoglycanes et de l'acide hyaluronique et aurait un effet favorable sur la progression de l'interligne articulaire.

La diacéréine peut engendrer diarrhée, atteintes hépatiques et cutanées. Ces potentiels effets indésirables sont à l'origine de précautions d'emploi : la posologie doit être réduite de moitié les premières semaines (50 mg par jour puis 50 mg deux fois par jour), le traitement est déconseillé chez les plus de 65 ans et une évaluation de la fonction hépatique est nécessaire avant et pendant le traitement. La diacéréine est contre-indiquée en cas de colopathie inflammatoire et d'antécédent de pathologie hépatique.



➤ Chondroïtine

La chondroïtine sulfate (Chondrosulf®, Structum®) est également indiquée dans le traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche et du genou. Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués : la chondroïtine sulfate induit la production de protéoglycanes et inhibe la synthèse de métalloprotéases, elle participe ainsi à l'équilibre entre les activités anaboliques et cataboliques du cartilage. De plus, elle présente une activité anti-inflammatoire en inhibant notamment l'interleukine 1 et aurait une action favorable sur la résorption osseuse [22]. Des troubles digestifs et des réactions cutanées sont possibles avec ce traitement.

➤ Glucosamine

La glucosamine (sous forme de sulfate (Dolenio®) ou de chlorhydrate (Flexea®, Structoflex®)) est indiquée dans le traitement symptomatique de l'arthrose légère à modérée du genou. Malgré de nombreuses études contradictoires, la glucosamine montrerait un effet bénéfique sur la douleur et la mobilité articulaire, en plus de permettre une réduction de l'utilisation des AINS. Elle limiterait également le pincement articulaire [23].

De récentes études se concentrent sur la synergie d'action entre la glucosamine et la chondroïtine sulfate, synergie qui serait efficace dans l'amélioration de la douleur et de l'inflammation [24] [25].

Ses effets indésirables potentiels sont des troubles digestifs, des réactions cutanées et une exacerbation des symptômes de l'asthme. La glucosamine étant obtenue à partir de crustacés, l'allergie à ces derniers contre-indique la prise de glucosamine.

➤ Insaponifiables d'avocat et de soja

Les insaponifiables d'huile d'avocat et d'huile de soja (Piasclédine®) sont indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche et du genou. Ils contiennent essentiellement des phytostérols, des tocophérols et des caroténoïdes [26]. Ils ont des effets à la fois anti-cataboliques et anti-inflammatoires : ils stimulent la synthèse de protéoglycanes et de facteurs de croissance TGF- β et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires. De rares réactions d'hypersensibilité et des cas d'atteintes hépatiques ont été signalées.



6.1.2) Les traitements à action locale [4] [12]

6.1.2.1) Anti-inflammatoires non stéroïdiens sous forme topique

Les AINS sous forme topique sont utilisés de manière précoce pour soulager les douleurs de l'arthrose en particulier du genou. Il s'agit du diclofénac (Flector®, Voltarène Emulgel®) et du kétoprofène (Kétum®). Leur absorption systémique est moindre par rapport aux AINS oraux, ils sont donc **mieux tolérés notamment au niveau digestif**. Néanmoins, ils peuvent entraîner des réactions cutanées potentiellement graves et sont donc utilisés sur de courtes durées. Ils sont contre-indiqués en cas de peau lésée et à partir du sixième mois de grossesse.

6.1.2.2) Injection intra-articulaire de corticoïdes

Les injections ou infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont utilisées en cas de poussées inflammatoires d'arthrose et concernent principalement le genou et la hanche. Plusieurs molécules sont utilisées : la bétaméthasone (Célestène®, Diprostène®), le cortivazol (Altim®), la méthylprednisolone (Dépo-médrol®), la prednisolone (Hydrocortancyl®) et la triamcinolone (Hexatrione®, Kenacort retard®). Le nombre d'injections annuelles dans une même articulation varie de une à quatre en fonction de la réponse du patient au traitement.

Les potentiels effets indésirables sont nombreux : infections locales, atrophie des tissus, arthrites à microcristaux, calcifications locales, réactions allergiques, hypercorticisme, flushs, et imposent des conditions d'asepsie importantes. Les contre-indications communes à ces molécules concernent les états infectieux, les troubles sévères de la coagulation et le traitement concomitant par anticoagulant.

6.1.2.3) Injection intra-articulaire d'acide hyaluronique

Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique concernent l'arthrose du genou. L'acide hyaluronique agit en restaurant les propriétés visco-élastiques de la synovie, mises à mal au cours de l'arthrose, et a une action anti-inflammatoire. Il agit ainsi favorablement sur la douleur, la gêne fonctionnelle et la consommation d'antalgiques.



Le hyaluronate de sodium (Hyalgan®) a l'indication dans la gonarthrose douloureuse avec épanchement. Il est utilisé à raison d'une infiltration par semaine pendant trois à cinq semaines. Très bien toléré, il peut malgré tout engendrer des réactions locales à type de douleur et d'inflammation et plus rarement des réactions pseudoanaphylactiques. Il est contre-indiqué en cas de traitement anticoagulant en cours. L'acide hyaluronique a un délai d'action de deux à quatre semaines après la première injection mais présente l'avantage d'avoir un effet rémanent, six voire douze mois après le traitement.

6.1.2.4) Lavage articulaire

Le lavage articulaire consiste à irriguer l'articulation pour enlever les produits de dégradation du cartilage qui entretiennent l'inflammation. Mais cette méthode est controversée et peu utilisée hormis quelques indications, peu nombreuses, dans la gonarthrose.

6.2) Les traitements non médicamenteux

6.2.1) Education thérapeutique [15]

Les méthodes indiquées ci-dessous vont avoir pour but de soulager la douleur, de lutter contre l'incapacité fonctionnelle et d'optimiser les activités quotidiennes du patient arthrosique.

➤ Perte de poids

Comme nous l'avons vu précédemment, une surcharge pondérale est un facteur de risque de l'arthrose. La perte de poids est donc une nécessité, que ce soit pour prévenir l'arthrose, ralentir sa progression, ou même pour améliorer la fonction articulaire après une chirurgie [27]. Un régime alimentaire équilibré et les règles hygiéno-diététiques (éviction du tabac, restriction de l'alcool) sont donc préconisés pour tout patient souffrant d'arthrose.



➤ Exercice physique

Une activité physique régulière et non traumatisante permet à la fois d'aider à l'amaigrissement et d'entretenir la mobilité articulaire et la force musculaire. La marche et la natation peuvent être conseillées. Les articulations devront être ménagées uniquement lors des poussées inflammatoires.

➤ Appareillage

Les orthèses peuvent avoir plusieurs buts : immobiliser une articulation en position de repos ou de fonction afin de soulager la douleur, prévenir les déformations articulaires ou les corriger, exercer un rappel postural notamment au niveau lombaire avec le port de ceintures de soutien.

D'autre part, les aides techniques ont pour but de pallier l'incapacité fonctionnelle du patient et de lui permettre de maintenir ses activités. Ainsi, l'utilisation d'une canne anglaise du côté opposé au membre atteint permet d'économiser l'articulation tout en facilitant la déambulation. Les semelles orthopédiques auront aussi pour fonction de faciliter la marche du patient en réduisant les contraintes articulaires. L'aménagement du domicile pourra également être proposé grâce à des accessoires facilitant les gestes du quotidien comme par exemple un siège de douche pour éviter la position debout prolongée.

6.2.2) Rééducation [15]

➤ Kinésithérapie

La kinésithérapie peut être proposée aux patients pour maintenir ou améliorer leur capacité fonctionnelle articulaire. Elle allie des techniques de mobilisation pour travailler l'amplitude des mouvements, et l'apprentissage de postures pour permettre au patient d'obtenir une position antalgique ou de lutter contre une déformation articulaire. Le travail de renforcement musculaire permet en outre de stabiliser l'articulation.



➤ Crénothérapie

Les cures thermales, ou crénothérapie, visent à préserver ou améliorer la mobilité articulaire et la trophicité musculaire tout en diminuant les douleurs des patients arthrosiques. Une revue de la littérature portant à la fois sur des essais cliniques randomisés et des méta-analyses montre l'intérêt des cures thermales dans les douleurs articulaires chroniques (en particulier la gonarthrose, la lombalgie chronique et l'arthrose digitale) grâce à un effet antalgique rémanent, une diminution de la consommation d'antalgiques et une amélioration de la fonction articulaire [28].

6.2.3) Chirurgie

Elle concerne principalement la coxarthrose et la gonarthrose.

Dans le cas de la coxarthrose, la chirurgie peut être préventive ou conservatrice, par une ostéotomie notamment (correction de l'axe d'un membre), ou bien le patient peut bénéficier d'une prothèse totale de hanche. Concernant la gonarthrose, de la même manière, la chirurgie peut être conservatrice par ostéotomie de réaxation, ou le patient peut bénéficier d'une prothèse de genou. L'omarthrose peut aussi conduire à une prothèse totale de l'épaule. La durée de vie des prothèses est en moyenne de quinze ans, facteur à prendre en compte chez les sujets jeunes.

La chirurgie des doigts, majoritairement de la rhizarthrose, et de la cheville, est moins fréquente.

Dans tous les cas, le recours à la chirurgie dépend du retentissement clinique de l'arthrose, c'est-à-dire de la douleur et du handicap ressentis par le patient.



II) L'arthrite

1) Définition – épidémiologie

L'arthrite est un terme général qui désigne une atteinte inflammatoire de l'articulation. Elle est chronique si elle évolue depuis plus de trois mois. L'arthrite correspond à l'inflammation de la membrane synoviale et se caractérise par une douleur inflammatoire et un gonflement articulaire. Elle est dite monoarthrite lorsqu'elle touche une seule articulation, oligo-arthrite lorsqu'elle touche jusqu'à trois articulations et polyarthrite lorsqu'elle en touche quatre ou plus [29].

2) Physiopathologie de l'inflammation [15]

La réaction inflammatoire est un mécanisme de défense de l'organisme contre les agressions (physiques, chimiques, infectieuses), elle appartient à l'immunité innée.

Trois phases sont distinguées :

- La phase vasculaire : elle correspond à une vasoconstriction de courte durée puis à la libération de protéines du complément, de médiateurs lipidiques et de substances vasoactives (histamine, sérotonine, bradykinine) qui entraîne une vasodilatation des capillaires, expliquant les signes de chaleur et de rougeur, et une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une fuite plasmatique et la formation d'un œdème.

- La phase cellulaire : elle correspond au recrutement de cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles puis macrophages) qui vont phagocyter les agents pathogènes au niveau du site lésionnel.

- La phase de réparation : elle correspond à la fin de la réaction inflammatoire lorsque les débris cellulaires sont éliminés.

Si l'inflammation persiste, elle devient alors chronique, les phénomènes de destruction tissulaire prennent le pas sur leur réparation, cela peut engendrer des lésions anatomiques et fonctionnelles.



3) Diagnostic [15]

3.1) Clinique

L'arthrite engendre une douleur inflammatoire c'est-à-dire qu'elle apparaît la nuit et réveille le patient, elle est améliorée par l'activité. Il existe une raideur matinale prolongée et un gonflement de l'articulation associé à une chaleur et une rougeur. Ces réactions locales peuvent être accompagnées de signes généraux, tels que l'altération de l'état général ou la fièvre, ou extra-articulaires.

3.2) Imagerie

De la même manière que dans l'arthrose, l'examen radiologique reste la technique d'imagerie de choix. L'échographie (pour observer l'éventuel épanchement articulaire) et l'IRM (pour les structures péri-articulaires) sont également utilisées.

3.3) Biologie

Les examens biologiques sont fonction des orientations diagnostiques. On peut néanmoins citer l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP), caractéristique d'un syndrome inflammatoire.

En cas d'épanchement articulaire, le liquide articulaire doit être ponctionné et analysé avec analyse cytologique, bactériologique et une recherche de microcristaux. Dans le cadre d'une atteinte inflammatoire, ce liquide apparaît jaune et fluide avec plus de 2000 éléments par mm³.



4) Etiologies

Les étiologies des arthrites sont multiples.

On distingue principalement :

- la polyarthrite rhumatoïde,
- les spondyloarthrites,
- les arthrites microcristallines,
- les arthrites septiques.

4.1) Atteintes rhumatismales inflammatoires

4.1.1) La polyarthrite rhumatoïde [15]

➤ La pathologie

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique d'origine auto-immune, qui concerne environ 0,5 % de la population française. Elle apparaît en moyenne à cinquante ans et touche préférentiellement les femmes.

Les étiologies ne sont pas déterminées mais le terrain génétique (antigènes d'histocompatibilité de classe II, HLA-DR4 et HLA-DR1), les facteurs hormonaux (une amélioration est constatée lors de la grossesse tandis qu'une poussée peut survenir au cours de l'accouchement) et les facteurs environnementaux (tabagisme) joueraient un rôle dans la maladie [30].

➤ Physiopathologie

Bien que le mécanisme d'initiation de la pathologie reste inconnu, la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) favorise l'inflammation du tissu synovial et sa prolifération : on parle pannus synovial. A terme, ces phénomènes aboutissent à la destruction progressive du cartilage et de l'os péri-articulaire.



➤ Diagnostic

La polyarthrite rhumatoïde entraîne des douleurs articulaires inflammatoires et une raideur matinale prolongée, localisées principalement au niveau des mains, poignets, pieds, genoux et épaules, qui peuvent être gonflées et rouges. Moins fréquemment, le rachis cervical, les coudes et les hanches peuvent également être touchés. Les douleurs sont généralement bilatérales et symétriques et ont tendance à s'étendre progressivement à d'autres articulations lors des poussées évolutives. A terme, des déformations des doigts, des pieds et des poignets peuvent apparaître et ont une incidence sur le handicap fonctionnel. Plus rarement, l'atteinte peut concerner une seule articulation (monoarthrite).

D'autre part, la polyarthrite rhumatoïde étant une maladie systémique, elle peut engendrer des manifestations extra-articulaires telles qu'une altération de l'état général avec une fièvre, des adénopathies, des nodosités sous-cutanées au niveau des tendons notamment. Il peut également survenir des retentissements cardiaques, rénaux, pulmonaires, hématologiques (anémie) ou encore oculaires.

Le diagnostic initial sera confirmé par des radiographies bilatérales des mains, poignets et pieds, voire des autres articulations concernées. Ces radiographies permettent également le suivi de la pathologie. Les signes caractéristiques sont des érosions péri-articulaires, des géodes sous-chondrales, un pincement articulaire et une déminéralisation épiphysaire.

En plus de la biologie usuelle, la présence des facteurs rhumatoïdes peut être recherchée. Ce sont des immunoglobulines dirigées contre les immunoglobulines de type G. Bien que non spécifiques de la maladie, leur présence à un taux élevé représente un facteur pronostic défavorable. Les anticorps anti-peptide citrullinés (anti-CCP) sont eux spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans environ 20 % des cas mais n'ont que peu d'intérêt connu à ce jour.



➤ Traitement [13]

La polyarthrite rhumatoïde, de part son incidence clinique et fonctionnelle, nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Elle fait partie des affections de longue durée dans sa forme évolutive et donne ainsi droit à l'exonération du ticket modérateur [31].

Le traitement de la douleur comprend les AINS et les corticoïdes à faible doses (0,15 mg/kg par jour de prednisone), ainsi que les antalgiques de palier I, II voire les antalgiques opiacés.

Le traitement de fond agit sur les signes cliniques, biologiques et radiologiques et donc sur l'évolution de la maladie.

Le médicament de première intention dans le traitement de fond est le méthotrexate (Imeth®, Métoject®, Novatrex®). Cet antifolate est administré par voie orale, sous-cutanée ou intra-musculaire à raison de 7,5 à 25 mg en une prise hebdomadaire. Il est contre-indiqué en cas d'atteinte rénale ou hépatique sévère, d'insuffisance respiratoire chronique, en association avec le vaccin anti-amarile et avec l'acide acétylsalicylique lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine. Ce médicament est tératogène. Une supplémentation en acide folique permet de réduire les effets indésirables notamment gastro-intestinaux dus au méthotrexate. Une surveillance hématologique, rénale et hépatique est nécessaire.

D'autres médicaments de fond peuvent être utilisés tels que la sulfasalazine, les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine, chloroquine), les immunosuppresseurs (léflunomide, anakinra, azathioprine, tocilizumab, abatacept, rituximab) et les anti-TNF (adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab, étanercept). Ces derniers, utilisés seuls ou en association avec le méthotrexate, exposent à un risque accru d'infections, notamment la tuberculose.

Localement, les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent compléter le traitement de fond. Si l'articulation reste inflammatoire, une synoviorthèse par procédé chimique ou radioactif permet de détruire les couches superficielles de la membrane synoviale.

Le traitement chirurgical fait appel à la synovectomie au stade précoce pour prévenir les destructions articulaires. A un stade plus avancé, l'arthrodèse ou la mise en place d'une prothèse sont discutées.



4.1.2) Les spondyloarthrites

La spondyloarthrite, ou spondylarthropathie, est un terme qui regroupe plusieurs rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent des caractéristiques cliniques et biologiques communes.

4.1.2.1) La spondylarthrite ankylosante [15]

➤ La pathologie

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire qui concerne 0,1 à 0,2 % de la population française et qui représente environ la moitié des cas de spondylarthropathies (dont la prévalence est estimée à 0,3 % en France) [32]. Elle touche préférentiellement les hommes jeunes (entre 20 et 30 ans).

L'étiologie reste inconnue mais l'influence d'un terrain génétique marqué par la présence du gène HLA-B27 a été démontrée, puisque la prévalence de ce gène chez les personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante est supérieure à 90 % (7 % dans la population générale). Ce gène interviendrait dans le mécanisme de la pathologie et certaines infections bactériennes constitueraient un facteur déclenchant de la maladie.

Au contraire de la polyarthrite rhumatoïde, l'inflammation articulaire ne concerne pas la membrane synoviale mais les enthèses (l'insertion des capsules articulaires, des ligaments et des tendons dans l'os).

➤ Diagnostic

La spondylarthrite ankylosante se caractérise par des douleurs inflammatoires du squelette axial : l'articulation sacro-iliaque et le rachis. Il s'agit de dorso-lombalgies et de fessalgies (souvent alternant d'un côté et de l'autre) qui irradient dans la partie postérieure de la cuisse.

La douleur est accompagnée d'une raideur matinale puis d'une ankylose rachidienne, par ossification des enthèses, qui limite les mouvements du rachis.



L'enthésite est également responsable de talalgies qui se manifestent le matin lors des premiers pas, de dactylite (tuméfaction globale de l'orteil ou du doigt qui sont alors dit « en saucisse ») ou de douleurs intercostales ou de la paroi thoracique antérieure.

Plus rarement, peuvent survenir une monoarthrite des grosses articulations des membres inférieurs (genoux, chevilles et hanches) et une uvéite.

A terme, il existe de rares atteintes pulmonaires, cardiaques, rénales et ostéoporotiques.

Les radiographies cervicales, thoraciques, lombaires et du bassin mettent en évidence une érosion et une ostéopénie sous-chondrale au niveau des enthèses et à un stade plus avancé, un entésophyte, c'est-à-dire une ossification le long de l'enthèse.

La biologie révèle une élévation modeste de la CRP et de la VS. La recherche du gène HLA-B27 est en revanche discutée.

➤ Traitement

La spondylarthrite ankylosante grave est une affection de longue durée exonérante [31].

Les AINS sont le premier traitement de la spondylarthrite ankylosante à raison d'une prise vespérale d'une forme à libération prolongée, préférable pour les douleurs nocturnes.

Les antalgiques (paliers I et II), les infiltrations de corticoïdes et les synoviorthèses peuvent également être employés.

Le méthotrexate à faible dose et la sulfasalazine sont efficaces en cas d'atteinte périphérique mais sont alors utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM). En cas d'échec des thérapeutiques précédentes, les anti-TNF seront envisagés.

La pose d'une prothèse peut être discutée au cas par cas et est réservée aux cas les plus invalidants.

4.1.2.2) Le rhumatisme psoriasique [15]

➤ La pathologie

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire chronique qui concerne 0,12 % de la population, et qui touche aussi bien les hommes que les femmes, avec un début entre 30 et 50 ans.



L'étiologie est inconnue mais le terrain génétique est là aussi marqué par la présence du gène HLA-B27, ainsi que du HLA-B17. D'autre part, on estime à environ 5 % le nombre de personnes porteuses d'un psoriasis cutané et qui développent un rhumatisme psoriasique.

➤ Diagnostic

Les atteintes articulaires sont polymorphes, on peut retrouver :

- une monoarthrite des grosses articulations, des orteils ou des doigts,
- une oligoarthrite asymétrique, c'est le cas le plus fréquent, préférentiellement au niveau des orteils et des doigts (métatarsophalangiennes, métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales et distales) où on peut retrouver les doigts « en saucisse ». Une ostéolyse des phalanges est possible dans une forme sévère de la maladie (arthrite mutilante),
- une polyarthrite qui se distingue de la polyarthrite rhumatoïde car elle touche particulièrement les interphalangiennes distales, il n'y a pas de facteur rhumatoïde et pas de nodules rhumatoïdes,
- une atteinte axiale avec une arthrite sacro-iliaque souvent asymétrique et une rachialgie cervico-lombaire. Cette atteinte axiale est fréquemment combinée avec l'atteinte périphérique.

L'évolution de la pathologie se fait par poussées inflammatoires.

Ces signes articulaires s'accompagnent de troubles cutanés. Dans la majorité des cas, le psoriasis précède l'arthrite. Plus rarement, l'atteinte articulaire précède ou apparaît en même temps que le psoriasis.

Le psoriasis est généralement en plaques et touche les ongles (onycholyse), les coudes, les genoux, le cuir chevelu, le pli interfessier et l'ombilic.

Les clichés radiologiques sont marqués par la présence de signes de destruction (érosion et ostéolyse) et de signes de reconstruction (prolifération osseuse).

Les paramètres biologiques inflammatoires peuvent être augmentés, le gène HLA-B27 est plus fréquent dans les formes axiales.



➤ Traitement

Le traitement est identique à celui vu précédemment : AINS et antalgiques. En traitement de fond, on retrouve les immunosuppresseurs. Les traitements locaux (infiltrations de corticoïdes) et la chirurgie ont également leur place tout comme les traitements dermatologiques pour les lésions cutanées.

4.1.2.3) Autres spondyloarthrites

➤ Les arthrites réactionnelles

L'arthrite réactionnelle survient plusieurs jours à plusieurs semaines après une infection génitale ou digestive à *Chlamydia trachomatis* ou à des germes du genre *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* et *Campylobacter*. La persistance de ces germes dans l'organisme, persistance qui serait liée à la présence de HLA-B27, expliquerait en partie cette pathologie.

L'atteinte articulaire se traduit par une mono ou une oligoarthrite des genoux, des chevilles ou de la hanche. Ces atteintes sont accompagnées d'une conjonctivite, d'une urétrite ou d'une cervicite. Les AINS sont le traitement de première intention, les antibiotiques sont parfois utilisés lorsque l'origine de l'infection est génitale. La guérison survient en quelques semaines mais l'arthrite peut devenir chronique dans une minorité de cas [33].

➤ Les arthrites associées aux maladies inflammatoires intestinales chroniques

En cas de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, peuvent survenir des atteintes périphériques (mono et oligoarthrites qui évoluent avec l'atteinte intestinale) ou des atteintes axiales, proches de la spondylarthrite ankylosante, qui évoluent de manière indépendante.

4.1.3) Autres atteintes rhumatismales inflammatoires

Des arthralgies de type inflammatoire sont également retrouvées au cours de maladies systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren primaire, la sclérodermie systémique ou encore la pseudo-polyarthrite rhizomélique.



4.2) Les arthropathies microcristallines [15]

4.2.1) La goutte

➤ La maladie

La goutte concerne 0,9 % de la population française dont une grande majorité masculine. Elle débute en moyenne à 40 ans chez les hommes et en post-ménopause chez les femmes. Elle résulte d'une hyperuricémie chronique qui engendre des dépôts de cristaux d'urate de sodium dans les articulations et des poussées d'arthrite liées à l'activation de l'immunité innée.

➤ Physio-pathologie

L'hyperuricémie chronique est principalement due à un déficit de l'excrétion rénale des urates de sodium et, dans une moindre mesure, à un excès de production d'acide urique. Beaucoup plus rarement, elle est liée à un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, enzyme de dégradation de l'hypoxanthine, précurseur de l'acide urique [34].

L'augmentation chronique de l'uricémie aboutit à un dépassement du seuil de solubilité et à la formation progressive de dépôts de cristaux d'urate de sodium dans les tissus.

La goutte est soit primitive, avec l'existence de facteurs associés : antécédents familiaux de goutte, obésité, hypertension artérielle, diabète, hypertriglycéridémie, consommation d'alcool. Elle peut être secondaire à une insuffisance rénale, à une hémopathie, à une prise médicamenteuse : diurétiques (thiazidiques, furosémide), ciclosporine, tacrolimus, aspirine, certains anti-tuberculeux (éthambutol et pyrazinamide) et certaines chimiothérapies anti-cancéreuses.

➤ Diagnostic

La goutte aiguë (crise de goutte) est responsable d'arthropathie inflammatoire à début brutal, très douloureuse, en particulier de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil voire de la cheville ou du genou. Bien que la monoarthrite soit le cas le plus fréquent, une polyarthrite est possible. Une fièvre accompagne souvent ces symptômes.



Les facteurs déclenchant de la crise sont la prise d'alcool, un repas riche en purines (dont la dégradation conduit à l'acide urique), un traumatisme, une infection, une prise de médicaments. Sans traitement, une résolution spontanée survient en quelques jours. Les articulations sont généralement normales entre les crises, des tuméfactions articulaires restent possibles.

Sans traitement, la goutte conduit à des dépôts tissulaires d'urate de sodium, les tophi. Ces dépôts peuvent être intra-articulaires et responsables d'arthrites chroniques. Ils peuvent être péri-articulaires et aboutir à des tendinites et des bursites, ou encore extra-articulaires (pavillon de l'oreille). Les tophi sont responsables de déformations au niveau des mains notamment.

En outre, les cristaux d'urate de sodium peuvent conduire à une lithiase rénale, qui peut aboutir à une insuffisance rénale chronique en l'absence de traitement.

En cas de goutte chronique, la radiographie peut montrer des érosions voire des géodes dues à la présence des tophi osseux au niveau articulaire.

L'analyse du liquide articulaire conduit au diagnostic de certitude. Ce liquide est inflammatoire, riche en polynucléaires neutrophiles et est marqué par la présence de cristaux d'urate monosodique, sous forme de fines aiguilles brillantes.

L'uricémie est souvent augmentée ($> 420 \mu\text{mol/L}$) mais peut être normale lors des crises de goutte.

➤ Traitement

Le traitement des accès aigus repose sur le repos articulaire, le glaçage de l'articulation, la ponction articulaire évacuatrice et sur la prise de colchicine qui peut être associée à un AINS. L'injection intra-articulaire de corticoïdes est également possible.

La colchicine (Colchicine Opocalcium®, Colchimax®) est utilisée à raison de un à deux milligrammes par jour, à débiter précocement en cas de crise de goutte, elle peut aussi être utilisée en prophylaxie de la crise chez les patients ayant une goutte chronique. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisances rénale et hépatique sévères et en association avec les macrolides et la pristinamycine, à cause du risque d'augmentation des effets indésirables de la colchicine. Les principaux effets secondaires de la colchicine sont la diarrhée, les nausées et vomissements, qui peuvent aussi être le signe d'un surdosage.



Le traitement de fond hypo-uricémiant est utilisé en cas d'hyperuricémie chronique symptomatique. L'objectif de ce traitement est d'atteindre une valeur cible de l'uricémie inférieure à 360 µmol/L d'après l'EULAR (European League Against Rheumatism) [34]. Il s'agit de l'allopurinol (Zyloric®) et du fébuxostat (Adénuric®), des inhibiteurs de la synthèse d'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase. Lors de l'instauration de ces médicaments, il existe un risque de survenue de crises de goutte, crises qui peuvent être prévenues par l'association avec de la colchicine ou des AINS pendant les premiers mois du traitement hypo-uricémiant. L'instauration de ces médicaments doit se faire à distance d'un accès goutteux. Des réactions cutanées rares mais graves ont été rapportées avec ces traitements.

Le probénécide peut représenter une alternative aux traitements précédents de par son action uricosurique. Chez les patients ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse, le canakinumab (Ilaris®), antagoniste de l'IL-1, peut être utilisé en dernière intention, en cas de contre-indication aux AINS et à la colchicine. C'est un médicament d'exception qui fait actuellement l'objet d'une surveillance renforcée [13].

Ces traitements doivent être accompagnés d'une perte de poids en cas de surcharge pondérale et d'une limitation de la consommation d'alcool et d'aliments riches en purines (viande, abats, charcuterie, crustacés).

4.2.2) La chondrocalcinose

La chondrocalcinose est une arthropathie caractérisée par la présence de dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les articulations. Sa prévalence augmente avec l'âge pour atteindre plus de 30 % au-delà de 90 ans.

Le plus souvent idiopathique, elle peut également être secondaire à une hyperparathyroïdie, une hémochromatose ou à une hypomagnésémie.

Elle peut être asymptomatique ou se traduire par :

- une arthropathie chronique (cas le plus fréquent) qui se présente comme l'arthrose,
- une mono ou une oligoarthrite aiguë, ou pseudo-goutte, du genou et du poignet,
- une polyarthrite subaiguë proche de la polyarthrite rhumatoïde,
- une arthropathie destructrice qui détruit rapidement l'os sous-chondral du genou ou de la hanche.



Les radiographies articulaires montrent des calcifications des ménisques, du carpe, de la symphyse pubienne.

Des cristaux de pyrophosphate de calcium, courts et carrés, sont retrouvés dans le liquide articulaire inflammatoire.

Le traitement de la crise aiguë est identique à celui de la goutte [35].

4.3) Les arthrites septiques

Les arthrites septiques sont dues à la prolifération d'un agent pathogène dans une articulation. Le risque de lésions articulaires très rapides et irréversibles ainsi que le risque septique imposent une prise en charge en urgence.

Les principaux agents infectieux en cause sont les staphylocoques dorés, les streptocoques, les gonocoques et les mycobactéries. Les facteurs de risque sont un terrain immunodéprimé et un traumatisme.

L'atteinte articulaire est le plus souvent une monoarthrite avec douleur, rougeur, tuméfaction, impotence fonctionnelle, le plus souvent du genou. Les signes associés sont une fièvre et une asthénie. La ponction articulaire et les hémocultures permettent la mise en évidence du pathogène en cause. L'antibiothérapie doit être mise en route le plus rapidement possible. Le lavage articulaire permet de diminuer la charge bactérienne.

Des virus tels que le virus de l'hépatite A, B, C ou le virus de l'immunodéficience acquise peuvent également être responsables d'arthrites infectieuses [33].

5) Traitement

Contrairement à l'arthrose, le traitement des arthrites n'est plus seulement symptomatique, il peut être étiologique, avec par exemple l'utilisation d'antibiotiques ou d'antiviraux selon l'étiologie de l'arthrite.

La prise en charge des douleurs dues à l'arthrite est le même que celui de l'arthrose et repose sur les antalgiques et les AINS. Des traitements de fond avec le méthotrexate et l'utilisation de plus en plus fréquente des biothérapies permettent de contrôler l'évolution des arthrites.



Partie 2 :

La phytothérapie dans les douleurs articulaires



La phytothérapie, du grec « *phyton* » ou plante et « *therapein* » ou soigner, désigne le fait d'utiliser des plantes à des fins thérapeutiques. Utilisée depuis des siècles dans les médecines traditionnelles, la phytothérapie connaît un nouvel essor. Bien que les données scientifiques concernant leur emploi se multiplient, l'utilisation de ces plantes repose en grande partie sur leur usage traditionnel. Le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rédigé un ensemble de monographies pour permettre l'harmonisation des données disponibles sur ces plantes et faciliter leur utilisation en toute innocuité. Notre travail s'appuiera sur ces monographies, ainsi que sur celles de la Commission E allemande et celles de l'OMS.

I) Plantes traditionnellement utilisées dans les douleurs articulaires

1) Plante à iridoïdes

1.1) Harpagophyton - *Harpagophytum procumbens* DC.

1.1.1) Classification botanique et dénomination

L'*Harpagophytum procumbens* DC. appartient à la famille des Pédaliacées qui regroupe environ 70 espèces.

Étymologiquement, son nom vient du grec, « *arpagos* » ou grappin et « *phyton* » ou plante. Ce nom de « harpon végétal » comme son nom commun, griffe du diable, vient du fait que ses fruits possèdent des crochets recourbés ou griffes qui s'agrippent aux pattes des animaux qui passent, contribuant ainsi à propager des maladies au sein des troupeaux [36].

1.1.2) Habitat et description botanique

La plante est originaire du sud de l'Afrique et apprécie les milieux semi-désertiques du Botswana, d'Afrique du Sud et de Namibie d'où un de ses noms, la racine de Windhoek, du nom de la capitale de ce pays.



Utilisée depuis longtemps par les peuples indigènes pour traiter les troubles digestifs et la fièvre, c'est dans les années 50 qu'elle a été introduite en Europe.

Il existe une espèce très proche, *Harpagophytum zeyheri*, retrouvé en Angola.

C'est une plante vivace et rampante pouvant mesurer 1,5 mètre de long. Ses feuilles sont opposées, ses fleurs sont solitaires et de couleur pourpre et ses fruits ligneux (capsules) sont recouverts d'excroissances recourbées, les griffes. Les racines secondaires sont des tubercules bulbeux pouvant atteindre 10 cm de diamètre [37].

1.1.3) Partie utilisée

On utilise la racine secondaire tubérisée, découpée et séchée, qui est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2011 : 1095) [39]. La racine, de couleur brun-grise, est coupée en rondelles et présente des stries concentriques et radiales.



Figure 9 : Drogue végétale d'*Harpagophytum procumbens* DC.

(Photographie : E. Villeneuve)

1.1.4) Composition de la drogue

La plante renferme plusieurs principes actifs [26] :

- des iridoïdes : majoritairement de l'harpagoside, de l'harpagide et de la procumboside et leurs dérivés (8-p-coumaroyl-harpagide, 8-féruloyl-harpagide),
- des polysaccharides tel que le stachyose,
- des hétérosides du 2-phényl-éthanol tels que l'actéoside et l'isoactéoside,
- des polyphénols : flavonoïdes et acides phénoliques (acides caféique et cinnamique),
- des phytostérols et des acides triterpéniques (acide oléanolique).

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 1,2 % d'harpagoside dans la drogue sèche [39].

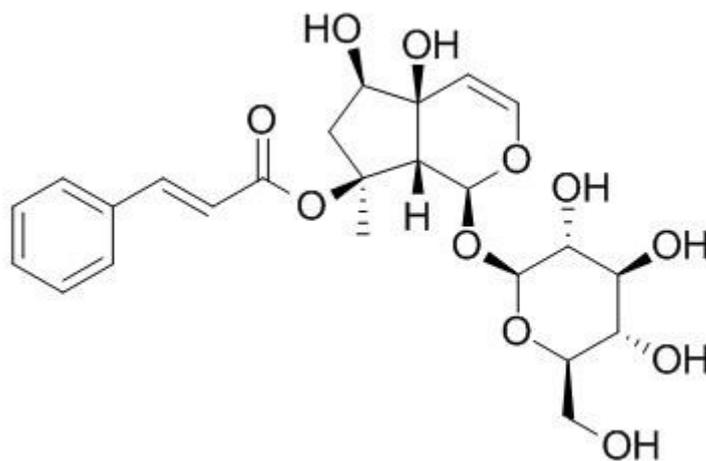


Figure 10 : Structure chimique de l'harpagoside [26]

1.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Sa richesse en iridoïdes et en particulier en harpagoside, confère à l'harpagophyton ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

De nombreuses études scientifiques ont été réalisées dans le but d'établir l'efficacité de l'harpagophyton et son mécanisme d'action.

L'harpagophyton inhibe de façon dose-dépendante la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires : TNF- α , interleukines 1- β et 6 et les prostaglandines E2 [40]. Il inhibe également la COX-2 et la production de monoxyde d'azote, inhibitions qui seraient liées à l'inhibition de l'activation du NF kappa B [41], régulateur de l'expression des gènes pro-inflammatoires [42]. Enfin, l'harpagophyton inhibe la biosynthèse des leucotriènes [43].

L'harpagoside seul montre une moins bonne efficacité que le totum de la plante [36] [44].

La plupart des études cliniques porte sur l'utilisation de l'harpagophyton dans le cadre de l'arthrose et des lombalgies. Ainsi, une étude a montré que l'extrait de cette plante améliorait la douleur, la raideur et la mobilité des patients souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou avec peu d'effets indésirables (rares troubles digestifs) [45]. De plus, l'utilisation de l'harpagophyton permettrait de réduire la prise d'antalgiques et d'AINS et aurait une efficacité similaire à la diacéréine tout en engendrant moins d'effets indésirables [46].

1.1.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel des racines secondaires d'harpagophyton pour soulager les douleurs articulaires. Ces racines sont utilisées sous forme [47] :

- de décoction-macération : 4,5 grammes de racines dans 500 millilitres d'eau bouillante, à laisser macérer pendant 8 heures et à répartir en trois prises par jour. Il faut noter que la saveur de cette tisane est amère,
- de poudre de racines : 1,35 gramme par jour, à répartir en trois prises quotidiennes,



- d'extrait fluide hydroalcoolique : 1,03 gramme par jour,
- d'extraits secs, aqueux ou hydroalcooliques, dont les posologies sont variables selon les rapports d'extraction,
- de teinture-mère.

Un dosage de 50 mg par jour d'harpagoside est généralement préconisé pour obtenir une efficacité [36].

L'HMPC recommande des cures d'un mois.

L'harpagophyton est présent dans des médicaments tels que : Dolosoft® (extrait sec aqueux), Elusanes harpagophyton® (extrait sec hydroalcoolique), Harpadol Arkogélules® (poudre de racine) et Geldolor® (gel à base de teinture d'harpagophyton associé au piment de Cayenne).

On le retrouve également en association dans des compléments alimentaires comme le GCA 2700® (sous forme d'extrait sec et associé à la glucosamine, à la chondroïtine et au curcuma).

1.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

L'harpagophyton est bien toléré, sont possibles des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales), des céphalées, des vertiges, des réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire).

En l'absence de données, son usage est déconseillé chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes.

L'harpagophyton est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et en cas d'ulcère gastro-duodéal [48].

De plus, des études suggèrent son potentiel inhibiteur sur certaines isoenzymes du cytochrome P450 (sous unités 2C8, 2C9, 2C19, 3A4), cytochrome impliqué dans le métabolisme de très nombreux médicaments [49] [50]. Cette inhibition pouvant donner lieu à des interactions pharmacocinétiques par diminution du métabolisme de certains médicaments, la prudence est donc de mise en cas d'association entre l'harpagophyton et les médicaments anticoagulants, antidiabétiques ou encore antidépresseurs [51].



2) Plantes à flavonoïdes

2.1) Cassis – *Ribes nigrum* L.

2.1.1) Classification botanique et dénomination

Le cassis, également appelé cassissier ou groseillier noir, *Ribes nigrum* L., est le principal représentant de la famille des Grossulariacées.

2.1.2) Habitat et description botanique

Le cassissier est originaire d'Europe et d'Asie et est retrouvé dans les climats tempérés. Il est particulièrement apprécié sous forme de liqueur. C'est un arbrisseau d'1,50 mètre de hauteur, à feuilles lobées. Ses fleurs, disposées en grappe pendantes, sont rougeâtres et verdâtres tandis que ses fruits sont des baies noires et brillantes [52] [53].



Figure 11 : *Ribes nigrum* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

2.1.3) Partie utilisée

On utilise les feuilles séchées qui sont inscrites sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 07/2013 : 2528) [54]. Les feuilles sont simples, larges, à bords dentés et présentent des nervures saillantes et un pétiole rigide et brun clair.

Les fruits sont également inscrits à la Pharmacopée Française de part leur action sur la circulation veineuse grâce à la présence d'anthocyanosides [26].



Figure 12 : Drogue végétale de *Ribes nigrum* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

2.1.4) Composition de la drogue

Les feuilles du cassis renferment principalement [26] :

- des flavonoïdes : dérivés du quercétol, du kaempférol, du myricétol,
- des tanins condensés : prodelphinidines, proanthocyanidines,
- des acides phénols : acide caféique,
- des traces d'huile essentielle à sabinène.

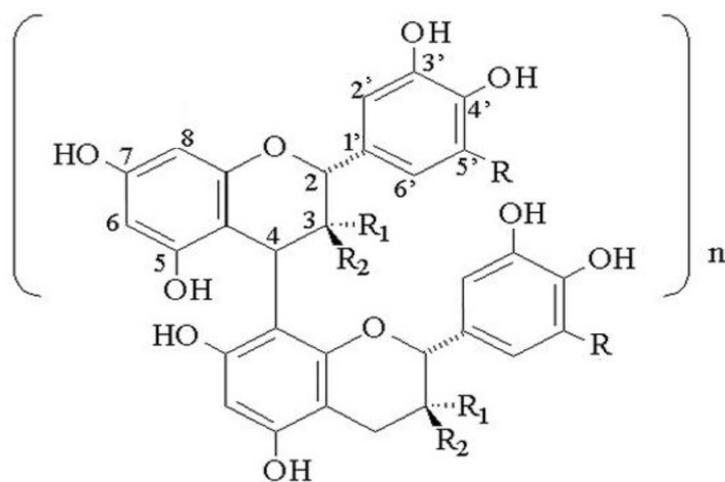
La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 1 % de flavonoïdes, exprimés en isoquercitroside, dans la drogue sèche [54].

2.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Traditionnellement utilisées dans les arthroses et les arthrites, ce sont les tanins qui seraient à l'origine de l'activité anti-inflammatoire des feuilles de cassis.

En effet, dans une étude de 2004, les proanthocyanidines ont permis de réduire de manière dose-dépendante un œdème induit de la patte de rat et diminueraient la synthèse de TNF- α et d'IL-1 [55].

Les prodelphinidines quand à elles, inhiberaient la synthèse de la COX-2 et des prostaglandines E2 et d'autre part, aurait un rôle chondroprotecteur en stimulant la synthèse de protéoglycanes et de collagène de type II [56].



R = H, R1 = H, R2 = OH → procyanidine de type catéchine

R = H, R1 = OH, R2 = H → procyanidine de type épicatechine

R = OH, R1 = H, R2 = OH → prodelphinidine de type gallocatéchine

R = OH, R1 = OH, R2 = H → prodelphinidine de type épigallocatéchine

Figure 13 : Structure chimique de tanins condensés [55]

D'autre part, plusieurs études montrent l'intérêt de l'huile de pépins de cassis dans la polyarthrite rhumatoïde, huile qui améliorerait la douleur et l'incapacité fonctionnelle des patients [57]. Les acides gras polyinsaturés (acide gamma-linolénique) présents dans cette huile joueraient un rôle dans la diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [58]. C'est donc une piste intéressante dans le traitement de cette maladie.

2.1.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel des feuilles de cassis pour soulager les douleurs articulaires. Ses feuilles sont utilisées sous forme [59] :

- d'infusion : 2 à 4 grammes de drogue trois fois par jour,
- d'extraits secs aqueux : 169 mg une à trois fois par jour.

L'HMPC recommande des cures d'un mois.

Le cassis est présent dans un médicament, Arkogélules cassis®, à base de poudre de feuilles. On peut également le retrouver en association dans des compléments alimentaires tels que Chondrosteo + articulations®. Dans ce complexe, la poudre de feuilles de cassis est associée à la glucosamine, la chondroïtine, l'harpagophyton, la reine des prés et le bambou.

2.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Le cassis est très bien toléré, aucun effet indésirable n'est connu.

En l'absence de données, son usage est là aussi déconseillé chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes.

Le cassis est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et dans les pathologies qui nécessitent une réduction des apports hydriques (insuffisances cardiaques et rénales sévères). De la même manière, son utilisation n'est pas recommandée avec la prise de diurétiques.



2.2) Orties - *Urtica dioïca* L. et *Urtica urens* L.

2.2.1) Classification botanique et dénomination

La grande ortie ou ortie dioïque, *Urtica dioïca* L., et la petite ortie ou ortie brûlante, *Urtica urens* L., appartiennent à la famille des Urticacées.

2.2.2) Habitat et description botanique

L'ortie dioïque est une plante herbacée vivace pouvant mesurer plus d'un mètre de haut. Les feuilles sont opposées et dentées, les fleurs sont verdâtres et disposées en grappe, le fruit est un akène. L'ortie brûlante se distingue de l'ortie dioïque par le fait qu'elle soit annuelle, monoïque (les fleurs mâles et femelles sont sur le même pied), par sa plus petite taille (50 cm de haut) et par ses feuilles plus petites et plus dentées. Les deux espèces sont urticantes par la présence de poils sur les parties aériennes, poils qui lors d'un contact libèrent des substances urticantes (histamine, sérotonine, acétylcholine) [60].

Longtemps utilisées pour traiter les hémorragies, les orties sont retrouvées autour des habitations ou dans des terrains vagues dans les zones tempérées.



Figure 14 : *Urtica dioïca* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

2.2.3) Partie utilisée

En rhumatologie, ce sont les parties aériennes des orties qui sont utilisées et inscrites sur la liste A de la Pharmacopée Française [38]. Les feuilles séchées (de chacune des deux espèces ou du mélange des deux) sont inscrites à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2011 : 1897) [61]. Les feuilles sont vert foncé, le limbe est rétréci, denté, et présente des nervures sur la face inférieure. La feuille et le pétiole sont pubescents.

Les parties souterraines sont également inscrites sur la liste A, elles sont utilisées en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate.



Figure 15 : Drogue végétale d'*Urtica dioica* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

2.2.4) Composition de la drogue

Les feuilles renferment [60] :

- des flavonoïdes : dérivés du quercétol, du kaempférol et de l'isorhamnétol,
- des acides phénols : acide caféique, acide caféoylmalique, acide chlorogénique,
- des amines : histamine, sérotonine, acétylcholine,
- des minéraux : calcium, potassium, silicium.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 0,3 % d'acide caféoylmalique et d'acide chlorogénique, exprimé en acide chlorogénique [61].

2.2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

L'intérêt des feuilles d'ortie dans le traitement des pathologies articulaires telles que l'arthrose et l'arthrite repose sur différents mécanismes mis en évidence dans plusieurs études cliniques.

A l'instar de l'harpagophyton, Riehemann *et al* ont montré qu'un extrait standardisé de feuilles d'ortie inhibe l'activation du NF kappa B et agirait ainsi sur la cascade inflammatoire [62].

D'autre part, les feuilles d'ortie auraient également la capacité d'inhiber l'expression des métalloprotéases, enzymes chondrolytiques [63].

Chrubasik *et al* ont montré que les feuilles d'ortie potentialisaient les effets de 50 mg de diclofénac et permettaient de réduire la valeur de la CRP, la douleur et la raideur des patients souffrant d'arthrite aiguë [64].

Randall *et al* ont montré la supériorité antalgique de l'application locale de feuilles d'ortie en cas d'arthrose des doigts par rapport au placebo (feuilles de lamier blanc) [65].



De récentes études s'intéressent aux propriétés anti-inflammatoires d'un des constituants présent dans les feuilles d'ortie, l'acide chlorogénique. Cette molécule aurait la capacité d'inhiber la synthèse de NO, de PGE2 et l'expression de la COX-2 dans les chondrocytes [66]. L'acide chlorogénique inhiberait l'activation du NF kappa B et la prolifération des cellules inflammatoires de la membrane synoviale [67]. Enfin, l'acide chlorogénique a un grand intérêt dans la traitement de la goutte en diminuant le taux sérique d'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase et en améliorant les symptômes de l'arthrite goutteuse par inhibition des cytokines pro-inflammatoires [68].

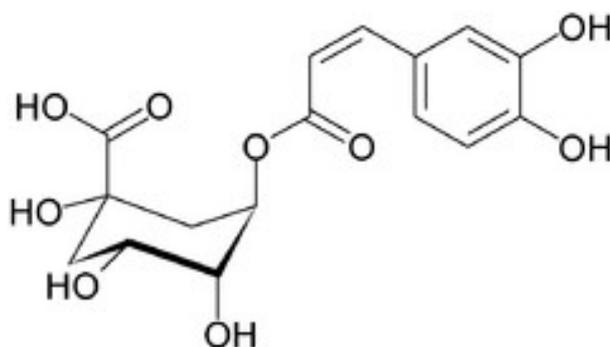


Figure 16 : Structure chimique de l'acide chlorogénique [26]

2.2.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel des feuilles d'ortie pour soulager les douleurs articulaires. Ses feuilles sont utilisées sous forme [69] :

- d'infusion de feuilles séchées : 2 à 4 grammes trois fois par jour, infusion qui est aussi diurétique et dépurative,
- d'extraits secs aqueux ou hydroalcooliques dont la posologie est fonction du rapport d'extraction.

L'ortie peut également être utilisée sous forme de teinture mère (50 gouttes par jour) ou d'extraits de plantes standardisés (EPS) (une cuillère à café par jour) [36].

L'HMPC préconise des cures d'un mois.

L'ortie est présente dans un médicament, Elusanes ortie®, sous forme d'extrait sec aqueux. On peut également la retrouver dans des compléments alimentaires comme Phytalgic® capital articulations (en association avec de la vitamine E, antioxydante) ou encore Phytalgic® chondro + articulations (en association avec de la chondroïtine, de la glucosamine, de la reine des prés et de l'harpagophyton).

2.2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Les effets indésirables potentiels de l'ortie sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et des réactions cutanées (prurit, exanthème).

Son usage n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes, en l'absence de données d'innocuité.

L'ortie est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active et dans les pathologies qui nécessitent une réduction des apports hydriques.



2.3) Frêne – *Fraxinus excelsior* L.

2.3.1) Classification botanique et dénomination

Le frêne élevé, ou frêne commun, *Fraxinus excelsior* L., appartient à la famille des Oléacées.

2.3.2) Habitat et description botanique

Le frêne est un arbre de 30 mètres de haut, commun en Europe. Il est caractérisé par une écorce grise et lisse. Ses feuilles sont composées imparipennées et les folioles sont dentées. Le fruit est une samare pendante, un fruit sec indéhiscent muni d'une aile, et qui renferme une seule graine. Le frêne est utilisé depuis longtemps comme fébrifuge et antirhumatismal [70].

2.3.3) Partie utilisée

On utilise la feuille séchée du frêne qui est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 07/2012 : 1600) [71]. L'espèce *Fraxinus angustifolia* Vahl., des hybrides des deux espèces ou un mélange, sont également admis par la Pharmacopée. Les feuilles sont composées de folioles dentées, de couleur vert foncé sur la face supérieure et plus clair sur la face inférieure. Les nervures sont saillantes et blanchâtres.



Figure 17 : Drogue végétale de *Fraxinus excelsior* L.
(Photographie : E. Villeneuve)

2.3.4) Composition de la drogue

Les feuilles de frêne renferment principalement [26] [72] :

- des flavonoïdes : rutoside, quercitroside,
- des acides phénols : acide caféique,
- des dérivés coumariniques : esculoside, fraxoside,
- des sécoiridoïdes : excelsioside, oleuropéine, ligstroside,
- des mucilages.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 2,5 % de dérivés totaux de l'acide hydroxycinnamique, exprimés en acide chlorogénique [71].

2.3.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Peu d'études sont disponibles concernant l'efficacité du frêne. Plusieurs d'entre elles portent sur l'activité du produit Phytodolor®, une combinaison d'extraits de *Populus tremula*, *Fraxinus excelsior* et *Solidago virgaurea*. Une méta-analyse [73] a montré l'efficacité de ce produit dans les douleurs articulaires grâce à une action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse [74], avec une efficacité comparable aux AINS tout en étant bien toléré.

De plus, une étude a démontré la capacité d'un extrait aqueux de *Fraxinus angustifolia*, dosé à 100 µg/mL, à inhiber la xanthine-oxydase, de l'ordre de 50 %, mettant ainsi en évidence son intérêt dans les arthrites microcristallines [75].

Enfin, une récente étude a mis en évidence l'activité anti-inflammatoire d'un dérivé coumarinique, l'esculétine (ou esculétole), aglycone de l'esculoside. Cette molécule a été isolée à partir de l'écorce de *Fraxinus rhynchophylla* (Hance), une espèce de frêne introduite dans la Pharmacopée Européenne en 2014. Ainsi, l'esculétine a la capacité d'inhiber la production de monoxyde d'azote, l'expression de la COX-2 et la synthèse des médiateurs de l'inflammation (TNF- α , interleukines 1- β et 6, prostaglandines E2). Ces mécanismes découleraient de la régulation négative des protéines ERK1/2 dans la voie des MAP kinases [76]. Cette étude pourrait être une première réponse quant au questionnement sur le mécanisme d'action du frêne.

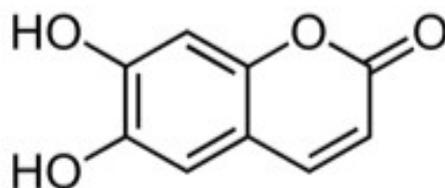


Figure 18 : Structure chimique de l'esculétine [14]

2.3.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel des feuilles de frêne pour soulager les douleurs articulaires. Ses feuilles sont utilisées sous forme [77] :

- de décoction de feuilles séchées : 20 grammes dans un litre d'eau, en deux à trois prises,
- d'infusion : 10 à 30 grammes dans un litre d'eau bouillante, réparti en deux à trois prises.

L'HMPC préconise des cures d'un mois.

On retrouve le frêne dans la composition de la tisane Mediflor® confort articulaire, associé notamment au cassis, à l'ortie et à la reine des prés.

2.3.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Le frêne est une plante bien tolérée et l'HMPC ne rapporte aucun effet indésirable.

Par manque de données de sécurité, son usage n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes.

Le frêne est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active et en cas de pathologies où les apports hydriques sont à restreindre, telles que l'insuffisance cardiaque et rénale sévère.

3) Plantes à dérivés salicylés

3.1) Reine des prés – *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

3.1.1) Classification botanique et dénomination

La reine des prés, ou spirée ulmaire, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., anciennement *Spirea ulmaria* L., appartient à la famille des Rosacées. Son nom de spirée vient du fait que ses carpelles se réunissent en formant une spirale.

3.1.2) Habitat et description botanique

Originnaire d'Europe et d'Asie, cette plante herbacée vivace apprécie les lieux humides, comme les bords de rivières. Elle peut atteindre 1,5 mètre de hauteur, ses tiges sont rougeâtres, ses feuilles sont pennées et composées de folioles dentées et ses petites fleurs sont blanches et odorantes [78]. Traditionnellement utilisée en cas de diarrhée et d'hémorragie, c'est la reine des prés (ou spirée), de part la présence de dérivés salicylés, qui a donné son nom à l'aspirine [79].



Figure 19 : *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.
(Photographie : E. Villeneuve)

3.1.3) Partie utilisée

La fleur et les sommités fleuries sont inscrites sur la liste A de la Pharmacopée Française [38]. Les sommités fleuries sont également inscrites à la Pharmacopée Européenne (monographie 04/2013 : 1868) [80]. Les tiges sont de couleur brun-vert, avec une moelle blanche et des stries longitudinales, les feuilles vert foncé, sont pubescentes et nervurées sur la face inférieure. De petites fleurs jaunes peuvent être retrouvées dans la drogue.



Figure 20 : Drogue végétale de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

(Photographie : E. Villeneuve)

3.1.4) Composition de la drogue

La reine des prés est constituée [26] [78] :

- de flavonoïdes : spiraéoside, hypéroside, rutoside,
- d'hétérosides phénoliques : spiraéine et monotropitoside,
- de tanins,
- d'huile essentielle composée d'aldéhyde salicylique.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 1 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue sèche [80].

Après dessiccation, les hétérosides phénoliques s'hydrolysent pour libérer de l'aldéhyde salicylique et du salicylate de méthyle qui donne son odeur aux fleurs de la plante.

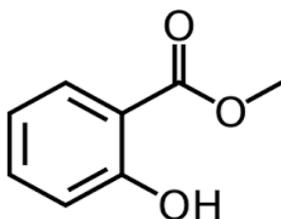


Figure 21 : Structure chimique du salicylate de méthyle [26]

3.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

La reine des prés est utilisée en rhumatologie pour ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques liées à la présence de dérivés salicylés. En effet, le salicylate de méthyle inhibe la synthèse des COX 1 et 2 [81], la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), la production de NO et l'activation du NF kappa B [82].

D'autre part, une étude *in vivo* randomisée publiée en 2013 et portant sur les propriétés d'une préparation à base de chamomille, reine des prés et saule blanc a montré une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires mais aussi une amélioration de la fonction articulaire et de la douleur du genou et du dos [83].

Enfin, de récentes études démontrent la richesse de la reine des prés en polyphénols totaux et l'importante activité anti-oxydante et anti-microbienne qui ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques [84] [85].

3.1.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît l'usage traditionnel des fleurs de reine des prés pour soulager les douleurs articulaires. Ses fleurs sont utilisées sous forme [86] :

- d'infusion : 2,5 à 6 grammes de drogue en une à trois prises par jour.

L'HMPC recommande des cures n'excédant pas un mois.

La reine des prés peut être utilisée aussi bien en traitement de fond qu'en cas de crise, en particulier dans les douleurs articulaires aggravées par l'humidité froide. Elle est également diurétique [36].

On trouve la reine des prés dans des médicaments : Arkogélules reine des prés® (poudre de sommités fleuries) et Elusanes reine des prés® (extrait sec aqueux), et dans des compléments alimentaires comme Curalgic® où la reine des prés, sous forme d'hydrolat, est associée au curcuma, au saule blanc et à l'harpagophyton.

3.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

L'avantage de la reine des prés réside dans le fait que son utilisation n'entraîne pas d'effets indésirables sur l'estomac, à la différence des AINS, grâce à l'action combinée des dérivés salicylés et des tanins qui protègent la muqueuse gastrique [36].

L'usage de la reine des prés est déconseillé chez les moins de 18 ans, tout comme chez les femmes enceintes et allaitantes, en l'absence de données.

La plante est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux dérivés salicylés.

Enfin, l'association avec d'autres salicylés ou avec des AINS est déconseillée.



3.2) Saule banc– *Salix alba* L.

3.2.1) Classification botanique et dénomination

Le saule blanc, ou saule vivier, *Salix alba* L., appartient à la famille des Salicacées.

3.2.2) Habitat et description botanique

Le saule est un arbre dioïque commun retrouvé sur les terrains humides d'Europe. Ses feuilles sont lancéolées, blanches à leur face inférieure. Ses fleurs sont regroupées en chatons, jaunes chez les mâles, verts chez les femelles. Utilisé depuis longtemps pour combattre la douleur et la fièvre, c'est le genre *Salix* qui a donné son nom à l'acide salicylique dont il a permis la découverte [87].

3.2.3) Partie utilisée

On utilise l'écorce, entière ou fragmentée, qui est inscrite sur la liste A [38] de la Pharmacopée Française et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2013 : 1583) [88]. L'écorce est issue de différentes espèces du genre *Salix*. L'extrait sec (aqueux ou hydro-alcoolique) d'écorce de saule est également inscrit à la Pharmacopée Européenne (monographie 04/2008 : 2312). L'écorce se présente sous forme de fragments, gris-brun sur la face externe et brun-rouge sur la face interne. Elle est finement striée longitudinalement.





Figure 22 : Drogue végétale de *Salix alba* L.
(Photographie : E. Villeneuve)

3.2.4) Composition de la drogue

L'écorce de saule est principalement constituée [26] [36] :

- de dérivés hétérosidiques : salicoside ou salicine, salicortine, fragiline, populine, trémulacine,
- de composés phénoliques : saligénine ou alcool salicylique,
- d'acide salicylique libre,
- de flavonoïdes : quercétol, lutéoline, ériodictyol, naringénine,
- de tanins condensés.

La Pharmacopée Européenne impose un minimum de 1,5 % de dérivés salicylés totaux exprimés en salicine dans l'écorce et un minimum de 5 % de ces mêmes dérivés salicylés dans l'extrait sec de l'écorce [88].

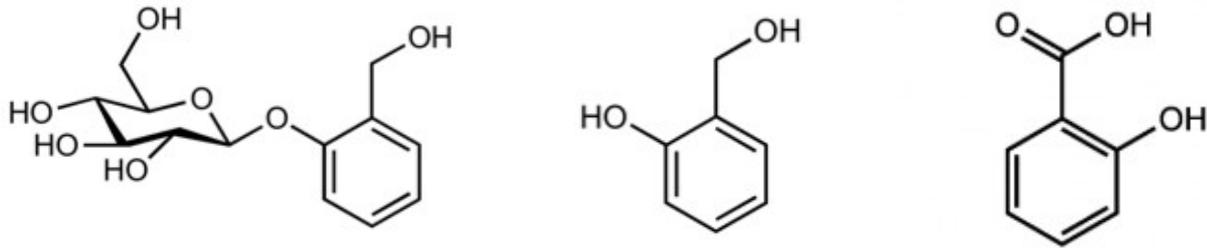


Figure 23 : Structures chimiques du salicoside, de l'alcool salicylique et de l'acide salicylique [14]

3.2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Les propriétés anti-inflammatoires du saule proviennent de l'hydrolyse au niveau intestinal du salicoside, qui entraîne la libération d'alcool salicylique qui par oxydation hépatique forme l'acide salicylique. Ce dernier possède une activité anti-inflammatoire en inhibant les cyclo-oxygénases, la synthèse des prostaglandines E1 et E2 et dans une moindre mesure la synthèse du thromboxane A2 [36].

Néanmoins, la quantité de salicoside présente dans le saule étant faible, les propriétés anti-inflammatoires seraient également dues à la présence de flavonoïdes et de polyphénols [89].

Tout comme la reine des prés, le saule agit en inhibant la voie du NF kappa B ainsi que la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [90].

In vivo, le saule a montré son efficacité dans la diminution de la douleur chez des personnes souffrant d'arthrose et de lombalgies [91] [92]. La dose quotidienne de salicine nécessaire semble être comprise entre 120 et 240 mg [93].

3.2.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît un usage bien établi de l'écorce de saule dans le traitement de courte durée des lombalgies. Dans ce cas, l'écorce est utilisée sous forme d'extrait sec hydro-alcoolique à raison de 1572 mg par jour [94].

D'autre part, l'HMPC reconnaît également un usage traditionnel de l'écorce de saule pour soulager les douleurs articulaires. L'écorce est utilisée sous forme [94] :

- d'extraits secs aqueux : 480 à 600 mg deux fois par jour, selon les rapports d'extraction,
- d'extrait fluide hydro-alcoolique : 1 à 3 millilitres, trois fois par jour,
- de teinture : 15 à 24 millilitres par jour,
- d'infusion : 1 à 3 grammes trois à quatre fois par jour,
- de poudre : 260 à 500 mg trois fois par jour.

Quel que soit l'usage, l'HMPC préconise des cures d'un mois.

Le saule blanc entre dans la composition de compléments alimentaires : Arkogélules saule® (extrait d'écorce), Phytostandard® d'harpagophytum et de saule, ou encore Arkofluides® articulations, où le saule est associé à l'ortie, au cassis et à l'harpagophyton.

3.2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Les effets indésirables potentiels du saule sont des réactions allergiques (rash, prurit, asthme), ainsi que des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale). A l'instar de la reine des prés, le saule semble engendrer moins d'effets indésirables sur la muqueuse gastrique que les AINS [89], ce qui montre l'intérêt du totum végétal par rapport à l'acide salicylique seul.



Le saule dans ses deux usages est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, d'hypersensibilité aux médicaments à base de dérivés salicylés et aux AINS, en cas d'asthme, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et pendant le troisième trimestre de grossesse. De plus, il est déconseillé pendant les deux premiers trimestres de grossesse et l'allaitement.

Dans son usage bien établi, l'utilisation du saule est déconseillée chez les moins de 18 ans.

Dans son usage traditionnel, le saule est contre-indiqué chez les moins de 18 ans, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère ainsi qu'en cas de troubles de la coagulation.

L'association du saule avec des dérivés salicylés ou des AINS est déconseillée. D'autre part, le saule pourrait potentialiser les effets des anticoagulants.



4) Plante à lactones sesquiterpéniques

4.1) Arnica – *Arnica montana* L.

4.1.1) Classification botanique et dénomination

L'arnica, *Arnica montana* L., appartient à la famille des Astéracées. Il porte de nombreux autres noms : tabac des Vosges, herbe aux chutes, quiquina des pauvres.

4.1.2) Habitat et description botanique

L'arnica est une plante vivace de 20 à 60 cm de haut, originaire des montagnes européennes et qui apprécie les prairies acides. Elle est munie d'une tige velue portant une ou deux paires de feuilles opposées. Les feuilles basales, très nervurées, sont en rosette. Les fleurs sont réunies en capitules solitaires jaunes-orangés. Toxique par voie interne, il est très utilisé par voie topique et en dilutions homéopathiques pour traiter les contusions, les ecchymoses et les douleurs musculaires [95].

4.1.3) Partie utilisée

On utilise le capitule séché qui est inscrit sur la liste A de la Pharmacopée Française (uniquement en usage cutané) [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2012 : 1391). La teinture d'arnica y est également inscrite (monographie 01/2008 : 1809 corrigé 6.3) [96]. Le capitule jaune, de grande taille, est pédonculé, et porte des fleurs ligulées et des fleurs tubulées. On retrouve également des akènes bruns surmontés d'un pappus de soies blanchâtres.



Figure 24 : Drogue végétale d'*Arnica montana* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

4.1.4) Composition de la drogue

Le capitule est principalement constitué [26] [97] :

- de lactones sesquiterpéniques : esters d'hélénaline et de 11,13-dihydrohélénaline,
- de flavonoïdes : patulétine, hispiduline,
- de coumarines : scopolétine, ombelliférone,
- d'acides phénols : acide chlorogénique, acide caféique,
- d'huile essentielle.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 0,40 % de lactones sesquiterpéniques totaux, exprimés en dihydrohélénaline [96].





Figure 25 : Structures chimiques de l'hélénaline et de la 11,13-dihydrohélénaline [26]

4.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

L'arnica a une activité anti-inflammatoire, via la présence des lactones sesquiterpéniques, en inhibant le facteur de transcription NF-kB et la synthèse des métalloprotéases 1 et 13, enzymes chondrolytiques [98].

D'autre part, un extrait hydro-alcoolique d'arnica a été étudié dans un modèle murin d'arthrite induite. L'arnica a diminué la production de NO, de TNF- α , d'interleukines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-12) et a amélioré les signes cliniques, histologiques et radiologiques. Les composés phénoliques et les flavonoïdes seraient responsables de cette activité [99].

Un essai clinique multicentrique a évalué l'intérêt d'un gel à base d'arnica appliqué deux fois par jour, dans le traitement de la gonarthrose. Après trois et six semaines de traitement, l'arnica a montré une efficacité significative en terme d'amélioration de la douleur, de la raideur et de la fonction articulaires. Quelques effets indésirables ont été rapportés dont une réaction allergique [100].

Une autre étude randomisée en double-aveugle a comparé l'efficacité d'un gel d'ibuprofène (5 %) avec un gel d'arnica (50 g de teinture pour 100 g) chez des patients souffrant d'arthrose des articulations interphalangiennes. Après 21 jours de traitement, le gel d'arnica s'est révélé aussi efficace que le gel d'ibuprofène dans l'amélioration de la douleur et de la fonction articulaire. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les deux groupes [101].

4.1.6) Mode d'administration et posologies

La Commission E allemande reconnaît l'utilisation de l'arnica en usage externe dans les pathologies articulaires, tandis que l'OMS reconnaît un usage traditionnel dans les rhumatismes [97] [102].

L'arnica est utilisé uniquement en application externe, à raison de deux à trois applications quotidiennes, sous forme :

- d'infusion pour compresses : 2 grammes de drogue dans 100 mL d'eau,
- de teinture (1: 10 dans 70 % d'éthanol) pour compresses,
- en pommade : 20 à 25 % de teinture dans la base.

L'utilisation doit se limiter à quelques jours.

La teinture d'arnica est présente dans des médicaments sous forme de gel : Arnicagel® et Arnica Médiflor® gel.

4.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Les effets indésirables potentiels sont des réactions allergiques (prurit, érythème, eczéma) [103].

L'ingestion orale d'arnica est proscrite car elle entraîne des effets indésirables graves : troubles digestifs, nerveux, cardiaques et respiratoires. Un cas mortel a été rapporté.

L'utilisation de l'arnica est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux autres plantes de la famille des Astéracées.

En raison d'un manque de données, son usage est déconseillé chez les moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes.

L'arnica ne doit pas être appliqué sur une peau lésée. Son utilisation prolongée et/ou excessive est déconseillée en raison du risque de réactions cutanées potentiellement graves.



5) Plante à curcuminoïdes

5.1) Curcuma – *Curcuma longa* L.

5.1.1) Classification botanique et dénomination

Le curcuma, encore appelé safran indien, *Curcuma longa* L., ou *Curcuma domestica* Val. appartient à la famille des Zingibéracées.

5.1.2) Habitat et description botanique

Le curcuma est originaire d'Asie du sud-est et apprécie les climats chauds et humides. C'est une plante herbacée vivace pouvant atteindre 70 cm de haut. Ses feuilles basales sont oblongues et pétiolées, ses fleurs sont jaunes, son rhizome est jaune-orange à la section. Très prisé en tant qu'épice, le curcuma est traditionnellement utilisé comme cholagogue et cholérétique [104].

5.1.3) Partie utilisée

On utilise le rhizome qui est inscrit sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2015 : 2543) [105], qui précise que le rhizome doit être entier, sans racines, cuit et séché. Le rhizome se présente sous forme de fragments de couleur jaune-orangé, légèrement striés et dont la surface est poudreuse.





Figure 26 : Drogue végétale de *Curcuma longa* L.

(Photographie : E. Villeneuve)

5.1.4) Composition de la drogue

Le rhizome est principalement constitué [26] :

- de polyphénols qui sont des curcuminoïdes : majoritairement de la curcumine,
- de polysaccharides : arabino-galactanes (ukonanes),
- d'une huile essentielle à sesquiterpènes : turmérone, zingibérène.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 2 % de dérivés du dicinnamoylméthane exprimés en curcumine et un minimum de 25 mL/kg d'huile essentielle dans la drogue anhydre [105].

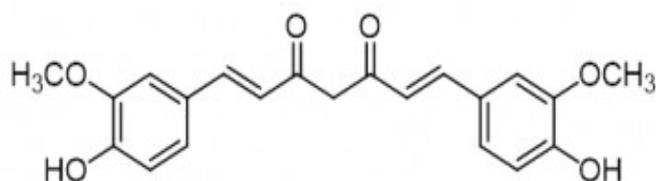


Figure 27 : Structure chimique de la curcumine [14]

5.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Les études portant sur l'activité du curcuma et de la curcumine dans les douleurs articulaires sont se multipliées ces dernières années.

Ainsi, une étude randomisée contre placebo datant de 2013 et portant sur 120 patients souffrant de gonarthrose a montré la supériorité d'un extrait fluide aqueux de curcuma (500 mg deux fois par jour) sur le placebo, en terme de douleur et de capacité fonctionnelle, ainsi qu'une diminution de la prise concomitante d'antalgiques et un bon profil de tolérance [106].

Une autre étude portant également sur des patients atteints de gonarthrose, a comparé l'efficacité de 1200 mg par jour d'ibuprofène versus 1500 mg d'extraits secs hydro-alcooliques de curcuma et ce, pendant un mois. Le curcuma s'est révélé aussi efficace que l'AINS concernant la douleur, la rigidité et la fonction articulaire. Le curcuma est en revanche mieux toléré sur le plan gastro-intestinal [107].

De plus, la curcumine a montré des effets anti-inflammatoires en diminuant la production d'IL-1 β et de PGE2 ainsi que des effets anti-cataboliques en diminuant la libération de métalloprotéases (MMP-3) [108]. Une autre étude met en lumière l'inhibition de l'activation du NF-kappa B par la curcumine avec pour conséquence la diminution de l'expression de la COX-2 et d'une métalloprotéase (MMP-9) dans les chondrocytes [109].



Une étude de 2016 étudiant un modèle d'arthrose murin a démontré l'efficacité de la curcumine dans l'inhibition de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) et de métalloprotéases (MMP 1, 3 et 13). Cette étude montre aussi l'intérêt de l'application topique de curcumine par rapport à l'administration orale. Dans ce modèle, la curcumine administrée par voie locale a en effet diminué la perte de protéoglycanes, composants essentiels du cartilage, mais aussi l'érosion du cartilage, la synovite, et a eu un effet bénéfique sur la douleur articulaire [110].

Enfin, une méta-analyse publiée en 2016 montre l'intérêt du curcuma chez les patients souffrant d'arthrose et d'arthrite. En effet, la curcumine améliore les symptômes à type de douleur, de raideur matinale et d'incapacité fonctionnelle. La dose adéquate serait de 1000 mg de curcumine par jour. De rares troubles gastro-intestinaux sont possibles [111].

Malgré ces résultats prometteurs, la curcumine montre une limite importante : sa faible biodisponibilité par voie orale. Différentes méthodes sont donc expérimentées pour tenter de pallier ce problème, telles que la vectorisation de la curcumine grâce aux nanoparticules, ou encore l'association avec la pipérine (extraite du poivrier, *Piper nigrum*), qui augmente l'absorption de la curcumine [112].

5.1.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC ne reconnaît un usage traditionnel du rhizome de curcuma que pour soulager les symptômes de l'indigestion. Néanmoins, le rapport d'évaluation du Comité évoque l'utilisation du curcuma dans les douleurs articulaires [113].

Ainsi, la dose de curcumine recommandée est de 400 à 600 mg trois fois par jour ou 8 à 60 g de rhizome frais.

De façon pratique, le curcuma peut être utilisé sous forme :

- de poudre de rhizome : 1,5 à 3 grammes par jour,
- d'infusion : 0,5 à 1 gramme de drogue, trois fois par jour.

L'HMPC recommande un usage de deux semaines.

Le curcuma est présent dans de nombreux compléments alimentaires à visée articulaire. On peut citer Arkogélules curcuma pipérine® (à base de poudre et d'extrait sec de curcuma associé au poivre noir), Bio Elixir articulation® où le curcuma est associé au saule blanc, à l'harpagophyton et à la reine des prés, ou encore Chondro-Aid Flex 24® (avec de la chondroïtine, de la glucosamine, de la pipérine et l'harpagophyton).

5.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Bien toléré, le curcuma peut néanmoins engendrer une irritation gastrique, une sécheresse buccale et des flatulences.

L'utilisation du rhizome de curcuma est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active et en cas d'obstruction des voies biliaires.

Par manque de données de sécurité, le curcuma est déconseillé chez les moins de 18 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes.

L'HMPC rapporte une possibilité d'interaction du curcuma avec les AINS, les antiagrégants plaquettaires ainsi qu'avec les hypolipémiants.

De plus, comme l'harpagophyton, le curcuma aurait un effet inhibiteur sur les enzymes du cytochrome P450, notamment les sous unités 3A4 et 1A2, ce qui peut engendrer des interactions entre le curcuma et les médicaments substrats de ce cytochrome [51] [114].



6) Plante à capsïcinoïdes

6.1) Piment – *Capsicum annuum* L.

6.1.1) Classification botanique et dénomination

Le piment de Cayenne, *Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser, ou *Capsicum frutescens* L., appartient à la famille des Solanacées.

6.1.2) Habitat et description botanique

Le piment est une plante herbacée de 70 cm de haut, originaire d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Ses tiges ramifiées portent des feuilles lancéolées, ses fleurs sont blanches et ses fruits sont rouges et allongés. Très utilisé en tant qu'épice, le piment a des propriétés digestives mais ce sont ses propriétés analgésiques par voie locale qui sont privilégiées [115].



Figure 28 : *Capsicum annuum* L. [116]

6.1.3) Partie utilisée

On utilise le fruit mûr desséché du piment de Cayenne, qui est inscrit sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2014 : 1859) [117].

6.1.4) Composition de la drogue

Le fruit est principalement constitué [115] :

- de capsaïcinoïdes : capsaïcine, dihydrocapsaïcine,
- de caroténoïdes : bêta-carotène, capsanthine. Ce sont eux qui donnent leur couleur aux fruits du piment.
- de flavonoïdes : quercétine, lutéoline.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 4 % de capsaïcinoïdes totaux, exprimés en capsaïcine dans la drogue sèche [117].

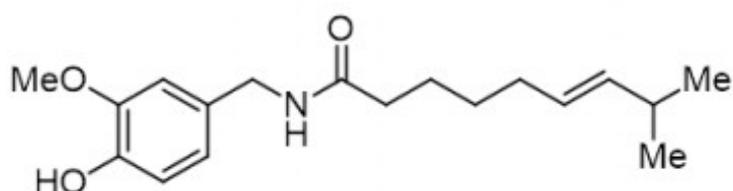


Figure 29 : Structure chimique de la capsaïcine [14]

6.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Le piment exerce son action grâce à la capsaïcine.

Celle-ci se lie aux récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid), récepteurs impliqués dans les phénomènes nociceptifs. L'activation de ces récepteurs aboutit à une réduction de l'influx douloureux par la diminution de la production de substance P [118]. Le contact prolongé de la capsaïcine engendre une désensibilisation des récepteurs, à l'origine de l'effet analgésique.

Une étude randomisée, en double aveugle, a comparé l'action d'un emplâtre au piment avec celle d'un placebo chez des patients souffrant de douleurs lombaires, et ce, pendant trois semaines. Le piment s'est révélé supérieur au placebo en terme de soulagement de la douleur et d'amélioration de la mobilité [119].

Une revue de littérature datant de 2016 apporte une synthèse de différentes études portant sur l'intérêt de l'application locale de capsaïcine en cas de douleurs arthrosiques [120]. Il en ressort que l'application de topiques à la capsaïcine (0,025 % ou 0,075 %) est supérieure au placebo dans l'amélioration de la douleur dans le cadre d'arthrose de la main ou du genou. Dans ces études, le piment était appliqué une à quatre fois par jour pendant trois à douze semaines. Les effets indésirables rapportés sont des rougeurs et des sensations de brûlures locales.

6.1.6) Mode d'administration et posologies

L'HMPC reconnaît un usage bien établi du fruit du piment dans le soulagement des douleurs musculaires comme les lombalgies. Appliqué aux douleurs articulaires, ces fruits peuvent être utilisés sous forme [121] :

- d'emplâtre : 4,8 à 11 mg de capsaïcinoïdes exprimés en capsaïcine, soit 22 à 35 µg par cm². Il est recommandé l'application d'un emplâtre par jour, pendant 4 à 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle d'au moins 12 heures avant d'appliquer un nouveau patch sur la zone concernée,
- de formes semi-solides (gel, crème, pommade) : 40 à 53 mg de capsaïcinoïdes pour 100 g. Ces formes doivent être appliquées en couche mince deux à quatre fois par jour.



L'HMPC recommande jusqu'à trois semaines d'utilisation, qui peuvent être renouvelées après une pause thérapeutique d'au moins deux semaines.

Le piment est retrouvé dans le médicament Geldolor® sous forme d'extrait mou hydroalcoolique, en association avec l'harpagophyton.

6.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

L'usage du piment entraîne une augmentation du flux sanguin au niveau local provoquant rougeur et sensation de chaleur. C'est une réaction normale qui fait partie du mécanisme d'action du piment et qui disparaît rapidement après le retrait de l'emplâtre. De rares cas de réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée) sont possibles et nécessitent l'arrêt du traitement.

Le piment est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active. L'application ne doit pas se faire sur une peau lésée (plaies, eczéma).

L'utilisation du piment est déconseillée chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes en l'absence de données de sécurité.

Le piment ne doit pas être appliqué au niveau des yeux ou des muqueuses. Le lavage des mains à l'eau et au savon est nécessaire après l'application. Enfin, il faut éviter les autres sources de chaleur au niveau de la zone traitée.

Il est préconisé de ne pas appliquer d'autres traitements topiques sur la zone concernée.



7) Plante à acides triterpéniques

7.1) Boswellie – *Boswellia serrata* Roxb.

7.1.1) Classification botanique et dénomination

La boswellie, ou encens indien, *Boswellia serrata* Roxb., appartient à la famille des Burséracées.

7.1.2) Habitat et description botanique

La boswellie est un grand arbre originaire d'Inde et implanté en Chine et en Afrique du Nord. Ses feuilles sont imparipennées, ses folioles sont ovales ou lancéolées. Ses fleurs sont petites et blanches. Le fruit est une drupe rouge puis blanche à maturité. Cet arbre renferme une oléorésine, recueillie après l'incision de l'écorce du tronc ou des rameaux de l'arbre. Cette résine est utilisée depuis des millénaires en médecine chinoise et ayurvédique pour traiter les douleurs rhumatismales [44] [122].

7.1.3) Partie utilisée

On utilise l'exsudat résineux, séché à l'air, qui est inscrit à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2013 : 2310) [123]. La résine est brun-rouge ou jaunâtre, et se présente sous forme de petits fragments ovoïdes qui peuvent s'agglomérer. A la cassure, elle apparaît cireuse et translucide.





Figure 30 : Drogue végétale de *Boswellia serrata* Roxb. [124]

7.1.4) Composition de la drogue

La résine de boswellie est principalement constituée [38] [122] [125] :

- d'acides triterpéniques pentacycliques : acides boswelliques (acide 11-céto- β -boswellique, acide 3-O-acétyl-11-céto- β -boswellique, acide α -boswellique, acide β -boswellique, acide 3-O-acétyl- β -boswellique),
- de polysaccharides : glycosaminoglycanes,
- d'huile essentielle : thuyène, pinène.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum d'1 % d'acide 11-céto- β -boswellique et 1 % d'acide acétyl-11-céto- β -boswellique dans la drogue sèche [123].

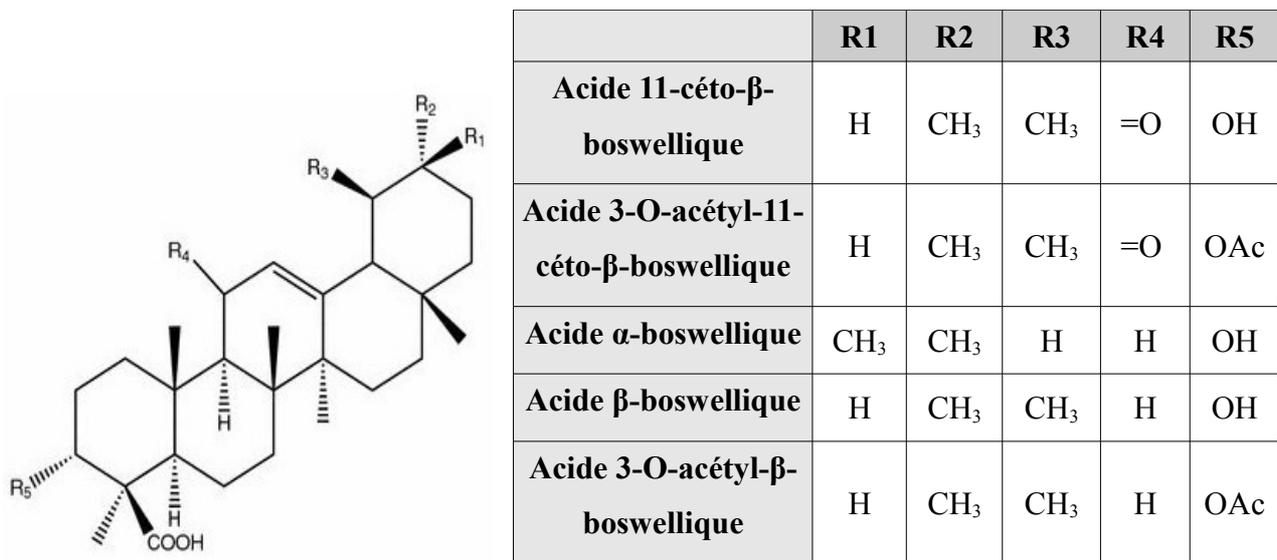


Figure 31 : Structure chimique d'acides boswelliques [125]

7.1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Les acides boswelliques contenus dans la résine de la boswellie, en particulier l'acide 11-céto-β-boswellique et l'acide 3-acétyl-11-céto-β-boswellique, sont responsables d'une inhibition de la synthèse des leucotriènes et d'une diminution de la synthèse des prostaglandines. D'autre part, ils inhibent la voie du complément, l'activation du NF kappa B et la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, interférons gamma). Enfin, la boswellie inhiberait la synthèse de la cathepsine G et de l'élastase, enzymes protéolytiques [126] mais également de la prostaglandine E synthase-1, précurseur de la PGE2 [127]. Tout ceci contribue à l'activité anti-inflammatoire des acides boswelliques.

Une étude randomisée en double-aveugle contre placebo a évalué l'efficacité d'un extrait de boswellie, chez des patients souffrant de gonarthrose, pendant deux mois. La boswellie s'est révélée plus efficace que le placebo avec une diminution de la douleur et une augmentation de la distance de marche et de la flexion du genou. Seuls quelques effets indésirables gastro-intestinaux mineurs ont été rapportés [128].

Une autre étude a comparé l'efficacité d'une préparation à base d'extraits de *Curcuma longa* et de *Boswellia serrata* par rapport au célécoxib, dans l'arthrose du genou. Le mélange de plantes (500 mg deux fois par jour) a été plus efficace que l'anti-inflammatoire (100 mg deux fois par jour) dans le soulagement des douleurs arthrosiques, sans qu'aucun effet indésirable ne soit signalé [129].

La boswellie aurait également des effets prometteurs dans les pathologies rhumatismales auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Dans un modèle murin d'arthrite induite, la résine de boswellie a montré une activité anti-inflammatoire et anti-oxydante, associée à une amélioration histologique [130].

Néanmoins, à l'instar de la curcumine, les acides boswelliques ont une faible biodisponibilité par voie orale, l'emploi de nanoparticules est donc étudié pour y remédier [131] [132].

7.1.6) Mode d'administration et posologies

L'OMS reconnaît un usage bien documenté de la résine de boswellie dans le traitement des rhumatismes et de l'arthrite. Cette résine est utilisée sous forme d'extrait sec alcoolique à raison de 300 à 350 mg, trois fois par jour.

La boswellie entre dans la composition de compléments alimentaires, seule comme dans Vit'all+® *Boswellia serrata*, ou en association comme dans Chondosteo® Flash (avec l'harpagophyton) ou encore Nutralgic® (avec du curcuma, de l'harpagophyton, du saule blanc et du poivre noir).

7.1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Les effets indésirables potentiels rapportés par l'OMS sont de légers troubles gastro-intestinaux. Des réactions allergiques sont également possibles [133].

La boswellie est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active.

En raison du manque de données d'innocuité, la boswellie est déconseillée chez les moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes.



8) Les plantes reminéralisantes

Certaines plantes sont utilisées dans les douleurs articulaires pour leurs propriétés reminéralisantes.

Ces plantes sont riches en substances minérales (calcium, potassium, silicium), composants indispensables au fonctionnement de l'organisme. Ces minéraux interviennent dans le métabolisme osseux, ainsi que dans le maintien de l'équilibre acido-basique. En effet, face à une acidité chronique de l'organisme, celui-ci relargue des minéraux pour compenser l'acidose. A terme, ce sont les minéraux constitutifs de l'os (le calcium) qui sont consommés, expliquant la survenue de douleurs articulaires voire de déminéralisation osseuse. Pour lutter contre l'acidose, la consommation d'éléments alcalinisants, tel que le potassium, est essentielle. La reminéralisation va ainsi permettre de lutter contre l'acidité de l'organisme et de participer au maintien de l'intégrité des structures articulaires. Cependant, ni les monographies de l'HMPC ou de l'OMS, ni les études cliniques ne viennent corroborer cet usage.

Parmi les plantes pourvoyeuses de minéraux, on peut citer [36] :

➤ L'ortie

L'ortie, *Urtica dioïca* L. et *Urtica urens* L. (Urticacées), que nous avons vu précédemment, contient du calcium, du potassium et du silicium (environ 1 %).

➤ La prêle des champs

La prêle des champs, *Equisetum arvense* L. (Equisétacées) est une plante vivace des milieux humides dont on utilise les parties aériennes stériles pour leur forte richesse en silicium (5 à 10 %) qui stimule la régénération du collagène et du tissu conjonctif. La plante renferme également du potassium et des flavonoïdes.

Elle est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 04/2012 : 1825) [134], traditionnellement utilisée comme adjuvant en cas de trouble urinaire bénin pour augmenter le volume urinaire et en cas de plaie superficielle [135].

Pour ses propriétés reminéralisantes, la drogue est utilisée sous forme de poudre (1 à 3 grammes par jour).

La prêle entre dans la composition de médicaments : Arkogélules prêle des champs® (poudre de plante) et Elusanes prêle des champs® (extrait sec aqueux), mais également de compléments alimentaires tel que Super diet® prêle harpagophyton.

➤ Le bambou

On utilise la tige du bambou, *Bambusa arundinacea* ou *Bambusa vulgaris* Willd. (Poacées), également très riche en silice (une gélule à 300 mg par jour). L'exsudat, ou tabashir, qui se forme au niveau des nœuds de la tige, contiendrait 90 % de silicium.

Le bambou est retrouvé dans des compléments alimentaires, seul (Naturactive Bambou®), ou associé (Nutergia Ergyphytum® avec du cassis, de l'ortie et de l'harpagophyton).

➤ Le lithothamne

Le lithothamne, *Phymatolithon calcareum* (Pall.) W.H.Adey & D.L.Mc Kibbin ou *Lithothamnion calcareum* (Corallinacées) est une algue rouge calcaire dont on utilise le thalle entier, riche en calcium (environ 30 %). La drogue est utilisée sous forme de gélules : 2 gélules à 750 mg matin et soir apportent 1 gramme de calcium. Il faut néanmoins prendre en compte le risque d'hypercalcémie.

Certaines études ont analysé l'activité anti-inflammatoire d'un complément alimentaire dérivé du lithothamne, l'Aquamin®. Celui-ci inhiberait l'activation du NF-kB et l'expression de la COX-2 [136]. Une étude randomisée en double-aveugle, a démontré que ce complément alimentaire pouvait améliorer l'amplitude du mouvement et la distance de marche de sujets souffrant de gonarthrose, tout en diminuant le recours aux AINS [137]. Une autre étude a randomisé des patients également atteints d'arthrose du genou dans quatre groupes pendant douze semaines. Le premier groupe recevait 1500 mg par jour de sulfate de glucosamine, le second 2400 mg par jour d'Aquamin®, le troisième une association de glucosamine et d'Aquamin® aux mêmes posologies et le dernier un placebo. Seul le groupe recevant de l'Aquamin® a montré une amélioration significative pour les symptômes de douleur, de raideur articulaire et l'amélioration de la distance de



marche. Le groupe recevant de la glucosamine a été amélioré uniquement concernant la douleur et la distance de marche. L'association Aquamin® / glucosamine n'a en revanche pas montré d'amélioration sur les symptômes de la gonarthrose [138].

Le lithothamne est présent dans des compléments alimentaires, seul (Arkogélules lithothamne Basidol®, Vit'all+® lithothamne), ou en association (Aroma Celte® articulaire, avec du curcuma).

➤ La padine

La padine, ou queue de paon, *Padina pavonica* L. (Dictyotacées) est une algue brune dont on utilise le thalle, riche en carbonate de calcium (environ 10 %). Elle augmente la fixation du calcium et la densité osseuse au niveau fémoral et lombaire, notamment grâce à la production de glycosaminoglycanes, composants fondamentaux de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif.

La padine est présente dans un complément alimentaire, Dictyolone®.



II) Plantes chinoises récemment introduites dans la Pharmacopée Européenne et ayant un intérêt dans les douleurs articulaires

1) Plante à iridoïdes : Eucommia – *Eucommia ulmoides* Oliv.

1.1) Classification botanique et dénomination

L'eucommia, parfois appelé eucommia à feuilles d'orme, *Eucommia ulmoides* Oliv., appartient à la famille des Eucommiacées. Elle serait la seule espèce de cette famille.

1.2) Habitat et description botanique

L'eucommia, cultivé en Chine, peut atteindre 20 mètres de hauteur. C'est un arbre dioïque producteur de latex. Ses feuilles sont alternes, dentées, acuminées et mesurent en moyenne 12 cm de long sur 6 cm de large. Les fleurs sont sans périanthe et le fruit est une samare. L'eucommia est employé dans la médecine traditionnelle chinoise sous le nom de Du Zhong en cas de douleurs lombaires, de menace d'accouchement prématuré et d'hypertension artérielle [139].



Figure 32 : *Eucommia ulmoides* Oliv.

(Photographie : E. Villeneuve)

1.3) Partie utilisée

On utilise l'écorce raclée et séchée de l'eucommia qui est inscrite à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2014 : 2412) [140]. En revanche, l'eucommia est inscrite sur la liste B de la Pharmacopée Française c'est-à-dire la liste des plantes dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu [141]. L'écorce est constituée de morceaux plats ou incurvés, brun clair et ridés sur la face externe, plus foncés sur la face interne. L'écorce est filamenteuse à la cassure.

1.4) Composition de la drogue

L'écorce est principalement constituée [139] :

- d'iridoïdes : aucuboside (ou aucubine), acétate d'harpagide,
- de lignanes : diglucoside de pinorésinol, responsable de l'activité antihypertensive, médiorésinol,
- de polysaccharides : eucommannes A et B.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 0,10 % de diglucoside de pinorésinol dans la drogue sèche [140].

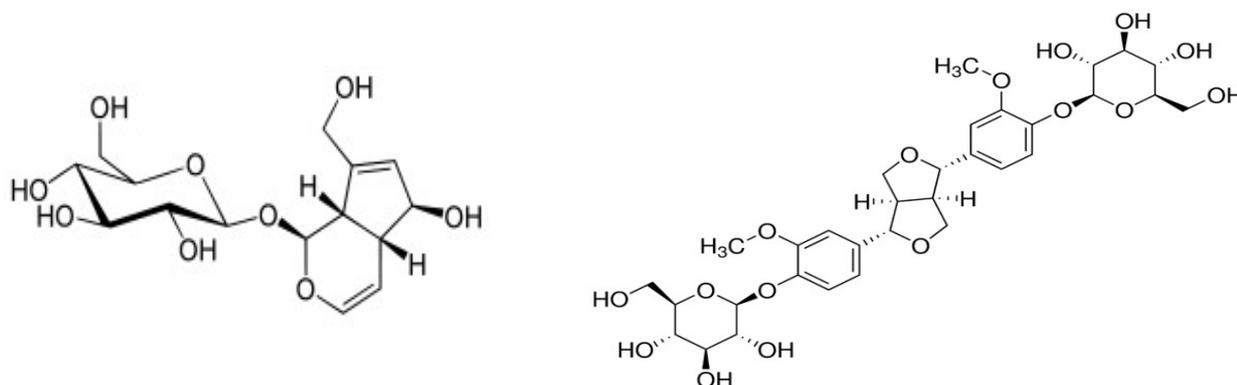


Figure 33 : Structures chimiques de l'aucuboside et du diglucoside de pinorésinol [139]

1.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

De récentes études ont cherché à démontrer l'intérêt d'*Eucommia ulmoides* dans les douleurs articulaires.

Une étude de 2015 a évalué l'effet d'un extrait aqueux d'écorce d'eucommia dans un modèle murin d'arthrose induite. L'eucommia a montré un effet bénéfique sur la progression de l'arthrose au niveau radiologique et histologique. De plus, l'eucommia a induit une diminution dose-dépendante de la synthèse d'IL-1 β , d'IL-6 et de métalloprotéases 3 [142].

Une étude similaire a montré l'inhibition de la synthèse des métalloprotéases chondrolytiques 1, 3 et 13 après quatre semaines d'un traitement avec un extrait d'eucommia [143].

Les effets de l'eucommia sur la polyarthrite rhumatoïde ont également été étudiés grâce à des modèles murins. Ainsi, l'eucommia a montré une efficacité sur le gonflement de la patte, sur l'infiltration des cellules inflammatoires et l'ostéoclastogenèse. Il a également été mis en évidence une diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-1 β et TNF α) accompagnée d'une augmentation de la synthèse d'Il-10 anti-inflammatoire [144].

Les iridoïdes de l'eucommia sont probablement responsables de l'activité anti-inflammatoire de la plante. En effet, l'aucuboside aurait la capacité d'inhiber l'expression de la COX-2, des métalloprotéases 3, 9 et 13, la production de NO et l'activation du NF-kB [145].

1.6) Mode d'administration et posologies

La drogue est traditionnellement utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise sous forme de décoction à raison de 10 à 15 grammes de drogue [146]. Néanmoins, dans le cadre des douleurs articulaires, il n'existe pas de données suffisantes pour établir une posologie.

1.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Bien toléré lors des études cliniques, il faut néanmoins noter la présence de latex qui peut engendrer des dermatites de contact.

L'eucommia pourrait en théorie potentialiser l'effet des médicaments anti-hypertenseurs.

L'usage cette plante est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active.

En l'absence de données, l'eucommia est déconseillé chez les moins de 18 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes.



2) Plante à flavonoïdes : Mandarinier – *Citrus reticulata* Blanco

2.1) Classification botanique et dénomination

Le mandarinier, *Citrus reticulata* Blanco, appartient à la famille des Rutacées. Son nom évoque la couleur des tuniques des mandarins en Chine.

2.2) Habitat et description botanique

Le mandarinier est un petit arbre originaire d'Asie orientale. Les feuilles sont coriaces et lancéolées, le pétiole est plus ou moins ailé, les fleurs sont blanches et odorantes. Le fruit est une baie cortiquée de couleur orangée et mesurant 4 à 8 cm de diamètre.

Le mandarinier est très cultivé dans la région méditerranéenne, le fruit étant principalement utilisé en alimentation. L'huile essentielle est utilisée en parfumerie et en aromathérapie en cas de trouble du sommeil et d'anxiété. Le mandarinier est également employé dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter les troubles digestifs [147] [148].



Figure 34 : *Citrus reticulata* Blanco [116]

2.3) Partie utilisée

On utilise l'épicarpe (le zeste) et le mésocarpe séchés du fruit qui sont inscrits sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 04/2016 : 2430) [149]. Ils se présentent sous forme de morceaux rigides et cassants, brun-orangé et ridés sur la face externe, blanchâtres et fibreux sur la face interne.

2.4) Composition de la drogue

Le fruit renferme principalement [148] [150] :

- des citroflavonoïdes : hétérosides de flavanones : hespéridine (ou hespéridoside), naringine (ou naringoside) et flavones polyméthoxylées (nobilétine). Les citroflavonoïdes possèdent des propriétés vitaminiques P, utilisés en cas de troubles de la fragilité capillaire ou de crise hémorroïdaire,
- un alcaloïde aux propriétés sympathomimétiques : synéphrine,
- une huile essentielle : limonène.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 3,5 % d'hespéridine dans la drogue sèche [149].

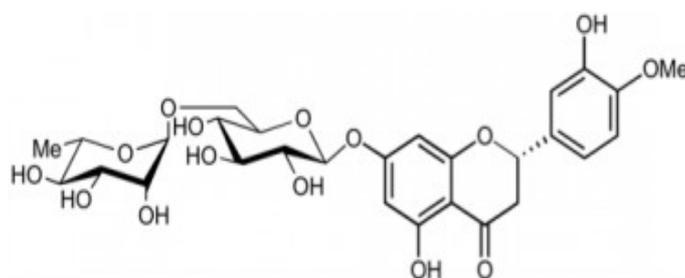


Figure 35 : Structure chimique de l'hespéridine [14]

2.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Ce sont les flavonoïdes qui sont à l'origine des propriétés anti-inflammatoires du *Citrus*.

L'hespéretine, agycone de l'hespéridine, a la capacité d'inhiber la sécrétion du TNF- α , de l'IL-1 β et de l'IL-6 tout en diminuant l'expression de la COX-2, du NF-kB et la production de NO [151].

L'hespéridine administrée par voie orale à des souris atteintes d'arthrite induite a montré une efficacité en prévention comme en traitement de l'arthrite, tant sur le plan clinique qu'histologique, grâce à la diminution du TNF- α . Dans la même étude, l'hespéridine, administrée dans un essai en double-aveugle contre placebo, à 19 patients pendant trois mois, s'est révélée supérieure au placebo dans l'amélioration des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde tout en étant bien tolérée [152].

La naringine a également montré une action bénéfique chez des souris souffrant d'arthrite induite avec une amélioration des symptômes inflammatoires, une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires et de la formation du pannus synovial [153].

Enfin, la nobilétine aurait également un intérêt chondroprotecteur grâce à l'inhibition de la production de la PGE2, de l'IL-1, des métalloprotéases 9 et de la prolifération de la membrane synoviale [154]. De plus, la nobilétine aurait la capacité de réguler négativement l'ostéoclastogenèse et permettrait ainsi de limiter la résorption osseuse [155].

2.6) Mode d'administration et posologies

La drogue est traditionnellement utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise sous forme de décoction à raison de 3 à 10 grammes de drogue [156]. Néanmoins, dans le cadre des douleurs articulaires, il n'existe pas de données suffisantes pour établir une posologie.



2.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

La mandarine est un fruit très bien toléré mais il faut noter la présence de furanocoumarines photosensibilisantes. Une réaction phototoxique peut se produire après un contact avec la plante suivi d'une exposition de la zone concernée au soleil. Il peut alors se produire une dermatite et la formation de vésicules, voire une hyperpigmentation de la peau au niveau de la zone touchée. Cette réaction est favorisée par l'humidité [150].

La présence de synéphrine, un agoniste α 1-adrénergique, peut engendrer des effets indésirables cardio-vasculaires potentiellement graves, effets potentialisés par la caféine [157].

L'usage de la mandarine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux autres plantes du genre *Citrus*.

En raison du manque de données, la mandarine est déconseillée chez les moins de 18 ans, en cas de grossesse et d'allaitement, en cas de quantités supérieures à celles trouvées dans les aliments.

3) Plante à lignanes : *Magnolia* – *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.

3.1) Classification botanique et dénomination

Le magnolia, *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils., appartient à la famille des Magnoliacées.

3.2) Habitat et description botanique

Le magnolia est un arbre à feuilles caduques pouvant atteindre 20 mètres de hauteur, originaire de Chine. L'écorce est lisse et brun-gris. Les feuilles sont obovales et peuvent mesurer 35 cm de long sur 10 à 20 cm de large. Les fleurs blanches et odorantes sont également très grandes : 15 à 20 cm de diamètre.

Utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise sous le nom de Hou Po, l'écorce de magnolia est employée pour traiter les troubles gastro-intestinaux, la toux, la dyspnée et l'anxiété [158].



Figure 36 : *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. [116]

3.3) Partie utilisée

On utilise l'écorce séchée du tronc, des racines et des branches du magnolia, qui est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 04/2014 : 2567) [159]. Les fragments d'écorce sont enroulés sur eux-même, striés de manière longitudinale. Ils sont gris-brun sur la face externe et brun plus foncé sur la face interne.

3.4) Composition de la drogue

L'écorce de magnolia renferme principalement [158] :

- des lignanes : magnolol, honokiol,
- un alcaloïde isoquinoléïque : magnocurarine,
- une huile essentielle : cinéol, cymène, eudesmol.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 2 % de la somme de magnolol et d'honokiol dans la drogue sèche [159].

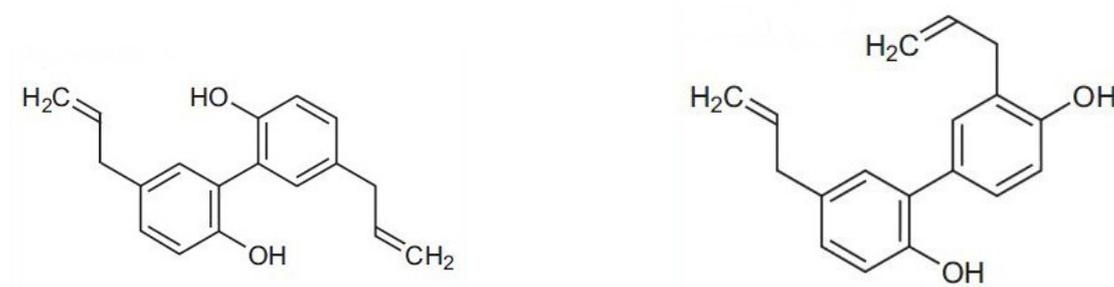


Figure 37 : Structures chimiques du magnolol et de l'honokiol [158]

3.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

Une étude a analysé l'activité de l'honokiol isolé à partir de *Magnolia abovata* et de *Magnolia officinalis*, sur des modèles murins d'arthrite induite. Il a été montré que l'honokiol diminue de façon dose-dépendante les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) sans pour autant diminuer la synthèse des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et IL-4). Dans cette étude, l'arthrite a été stabilisée par l'honokiol avec la conservation de l'interligne articulaire malgré une synovite résiduelle. L'activation du facteur de transcription NF-kB a également été diminuée de façon dose-dépendante. Enfin, l'honokiol a diminué la production de NO et donc le stress oxydatif, facteur contributif de l'inflammation chronique observée dans l'arthrite [160].

Une autre étude, portant également sur un modèle murin d'arthrite induite, a montré que l'administration orale d'honokiol inhibe la progression de l'arthrite et a des effets bénéfiques sur la clinique (gonflement de la patte) et sur l'histologie (conservation de l'interligne articulaire, diminution de la formation du pannus synovial). De plus, la sécrétion d'IL-17, des métalloprotéases 3, 9 et 13, l'activation du NF-kB ont été inhibées tout comme la production de TNF- α et d'IL-1 β . Le stress oxydatif a également été réduit [161].

Une étude a évalué l'intérêt de l'honokiol dans l'arthrose grâce à un modèle *in vitro* de chondrocytes arthrosiques humains issus de 10 patients de 50 à 76 ans. L'honokiol a ainsi inhibé l'expression de la COX-2, la production de NO, de PGE2, d'IL-1 β et d'IL-6, de la métalloprotéase 13, ainsi que l'activation du NF-kB. L'honokiol a donc un effet chondroprotecteur [162].

D'autre part, le magnolol posséderait des propriétés similaires en inhibant de façon dose-dépendante, l'IL-1 β , l'IL-6, la COX-2, la PGE2, les métalloprotéases 1 et 13, mais aussi le gonflement de la patte dans un modèle murin d'arthrite induite. Ces résultats seraient liés à l'inhibition de l'activation du facteur de translocation nucléaire NF-kB et à l'inhibition de la voie des MAP-kinases [163].

3.6) Mode d'administration et posologies

L'OMS préconise l'utilisation de l'écorce de magnolia sous forme de décoction à raison de 3 à 9 grammes de drogue par jour. Néanmoins, dans le cadre des douleurs articulaires, il n'existe pas de données suffisantes pour établir une posologie.



3.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Le magnolia semble bien toléré et engendre peu d'effets indésirables.

L'usage du magnolia est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active.

En raison du manque de données, le magnolia est déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans, pendant la grossesse et l'allaitement.

De part son action anxiolytique et son effet potentialisateur du GABA, le magnolia pourrait, en théorie, interagir avec les dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, barbituriques, dérivés morphiniques) par addition des effets sédatifs [164].



4) Plante à alcaloïdes : *Sinomenium* – *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils.

4.1) Classification botanique et dénomination

Le sinomenium, *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils., appartient à la famille des Menispermacées.

4.2) Habitat et description botanique

Le sinomenium est une liane ligneuse, à tiges volubiles (qui s'enroulent autour d'un support), originaire d'Asie orientale. Ses longues feuilles sont alternes, généralement cordées (en forme de cœur), multilobées et glabres. Les petites fleurs sont verdâtres et regroupées en panicules. Les fruits sont des drupes noir-bleuâtres.

La tige, employée sous le nom de Qing Feng Teng, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour soulager les névralgies et la polyarthrite rhumatoïde [165].



Figure 38 : *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils. [166]

4.3) Partie utilisée

On utilise la tige séchée, entière ou fragmentée, qui est inscrite sur la liste A de la Pharmacopée Française [38] et à la Pharmacopée Européenne (monographie 01/2013 : 2450, corrigé 7.8) [167]. La tige est longue et cylindrique ou coupée en rondelles. La face externe est brun-vert avec des stries et des lenticelles et la moelle est jaune pâle.

4.4) Composition de la drogue

La tige renferme principalement [165] [168] :

- des alcaloïdes : sinoméline, sinoacutine, acutumine, acutumidine, magnoflorine,
- des stérols : stigmastérol, β -sitostérol,
- un lignane : syringarésinol.

La Pharmacopée Européenne exige un minimum de 0,5 % de sinoméline dans la drogue sèche [167].

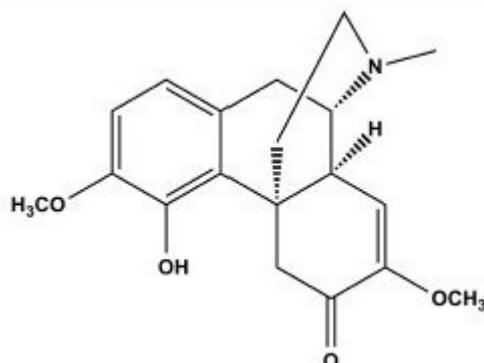


Figure 39 : Structure chimique de la sinoméline [168]

4.5) Propriétés pharmacologiques et études cliniques

De part son importante utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde en Chine et au Japon, de nombreuses études ont été menées pour mettre en lumière les mécanismes d'action de la sinoménine.

La sinoménine module la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires en diminuant la production d'IL-1, de TNF- α , de NO, des PGE2 [169] et de l'interféron gamma tout en augmentant la synthèse du facteur de croissance TGF- β [170].

Elle exerce également une action anti-inflammatoire grâce à l'inhibition de la synthèse de l'interleukine 6, cytokine pro-inflammatoire, et à l'inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1), molécule jouant un rôle dans la réaction inflammatoire puisqu'elle permet l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire [171]. De plus, la sinoménine inhibe de manière dose-dépendante la capacité d'invasion et de migration des cellules inflammatoires, qui serait liée à l'inhibition de l'expression des métalloprotéases 2 et 9 [172].

En outre, cette molécule a la capacité d'induire de façon dose-dépendante l'apoptose des ostéoclastes et pourrait donc inhiber l'érosion osseuse observée dans les pathologies articulaires [173].

Ainsi, les études cliniques semblent corroborer l'usage traditionnel du sinomenim dans les pathologies articulaires.

4.6) Mode d'administration et posologies

Dans le cadre des douleurs articulaires, la drogue est traditionnellement utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise sous forme de décoction à raison de 8 à 15 grammes de drogue par jour [165].



4.7) Effets indésirables, toxicité et précautions d'emploi

Les effets indésirables potentiels du sinomenium sont des réactions d'hypersensibilité (prurit, œdème de la face) survenues après de fortes doses de drogue ingérée, et de rares céphalées. Un cas d'érythème œdémateux systémique avec démangeaisons après l'ingestion d'une décoction de tiges de sinomenium a également été recensé [174]. L'ANSM évoque une possible toxicité rénale due à la falsification avec d'autres plantes contenant de l'acide aristolochique [175].

L'utilisation du sinomenium est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active.

En raison de l'absence de données d'innocuité, le sinomenium est déconseillé chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes.



Partie 3 :

En pratique à l'officine



I) Généralités

Pour répondre aux besoins du patient et élaborer au mieux son conseil, le pharmacien d'officine dispose d'un arsenal composé des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée, et qui peuvent notamment être utilisées en tisane, des médicaments à base de plantes et des compléments alimentaires.

1) Tisanes

Le pharmacien a la possibilité de réaliser des préparations officinales à base de mélanges de plantes pour tisanes. La préparation officinale est définie comme étant « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la Pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie » [176].

Les drogues utilisées doivent correspondre à la Pharmacopée et le pharmacien se doit de réaliser ces préparations officinales dans le respect des Bonnes pratiques de préparation et en fonction de règles précises explicitées dans la monographie « Mélanges pour tisanes » de la Pharmacopée française, qui fixe également la liste des plantes pouvant être utilisées [177].

Les mélanges pour tisanes doivent comporter un maximum de dix plantes dont :

- maximum 5 plantes en tant que principes actifs (représentant chacune minimum 10 % du mélange total et ayant des propriétés médicamenteuses similaires),
- maximum 3 plantes pour la saveur (représentant maximum 15 % du mélange total),
- maximum 2 plantes pour l'aspect (représentant maximum 10 % du mélange total).

Cette option est intéressante pour le pharmacien car elle permet de se conformer au mieux aux usages traditionnels des plantes énoncés par l'HMPC.



2) Médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes sont définis comme étant « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » [176].

Comme tout autre médicament, le médicament à base de plantes nécessite une autorisation de mise sur le marché pour être commercialisé et fait parti du monopole pharmaceutique. Cette autorisation de mise sur le marché repose sur la mise en évidence de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du médicament.

Parmi ces médicaments à base de plantes, certains sont considérés comme des médicaments traditionnels à base de plantes. Plusieurs critères conditionnent cette appellation tels que le fait qu'ils puissent être utilisés sans l'intervention d'un médecin, qu'ils doivent être utilisés selon un dosage et une posologie donnés et que la durée d'usage traditionnel est écoulée. Ces médicaments ne nécessitent pas d'AMM mais font l'objet d'un enregistrement auprès de l'ANSM, valable pour une période de cinq ans renouvelables [178]. Cet enregistrement est subordonné à l'apport de données bibliographiques démontrant que le médicament est utilisé pour un usage médical traditionnel depuis trente ans dont au moins quinze ans dans l'Union Européenne, ainsi qu'à l'apport de données bibliographiques concernant l'innocuité de ce médicament [179].

3) Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis comme étant des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés » [180].

Les compléments alimentaires peuvent contenir des plantes traditionnellement considérées comme alimentaires, les plantes sorties du monopole pharmaceutique et au nombre de 148, ainsi que les plantes commercialisées sous forme de compléments alimentaires dans un autre état membre de l'Union Européenne. L'arrêté du 24 juin 2014 spécifie la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires, et qui peuvent donc être vendues par des personnes autres que les pharmaciens [181]. La commercialisation des compléments alimentaires nécessite une simple déclaration auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Ces compléments alimentaires relèvent du droit alimentaire et ne sont pas soumis aux critères de qualité et d'innocuité exigés pour un médicament.

Ainsi, il semble préférable pour le pharmacien de privilégier autant que possible l'usage des médicaments à base de plantes par rapport aux compléments alimentaires, puisque la qualité et la sécurité de ces médicaments sont *a priori* mieux établies et reposent sur des données validées telles que les monographies de l'HMPC.



II) Conseils pharmaceutiques

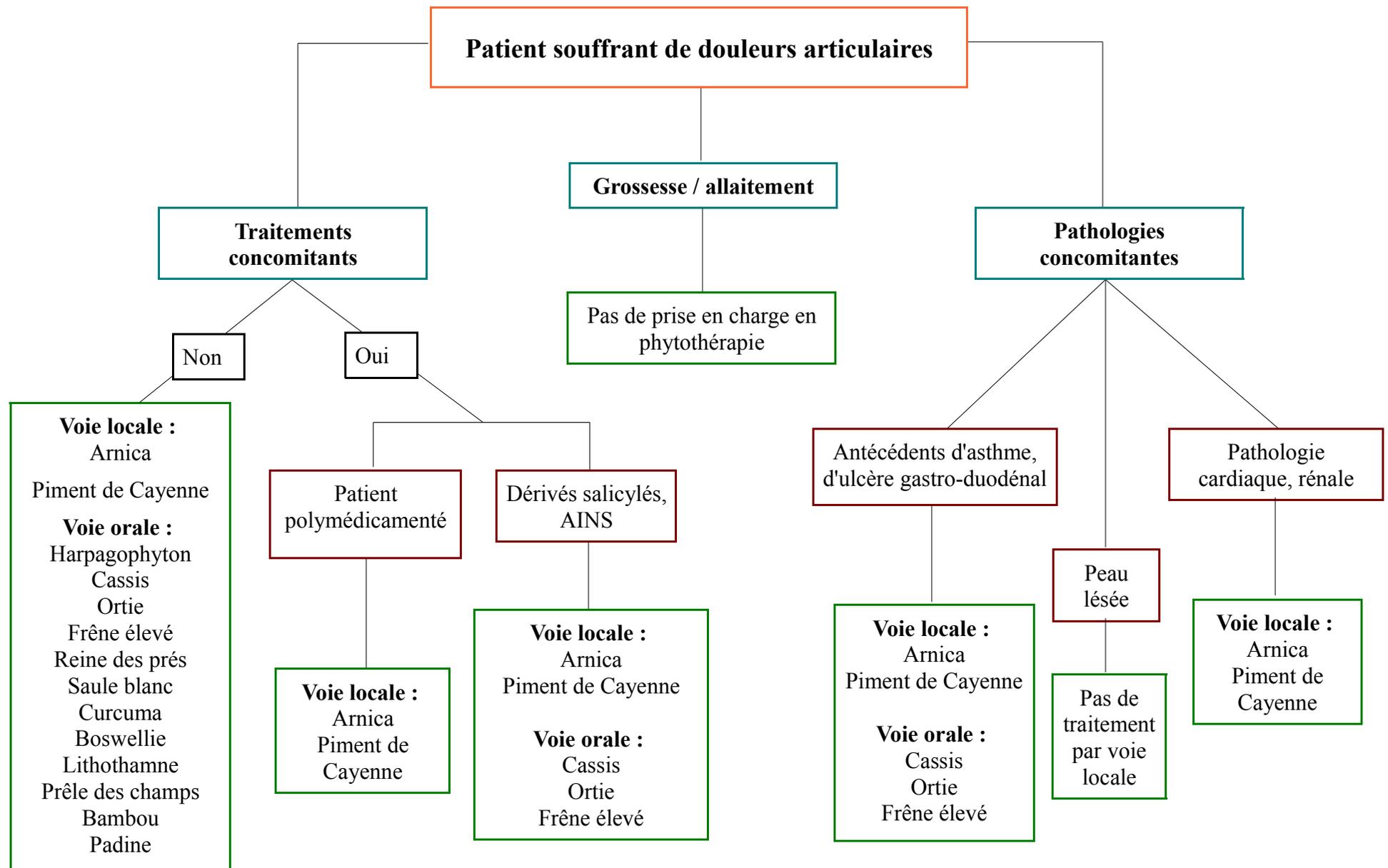
1) Arbres décisionnels de prise en charge

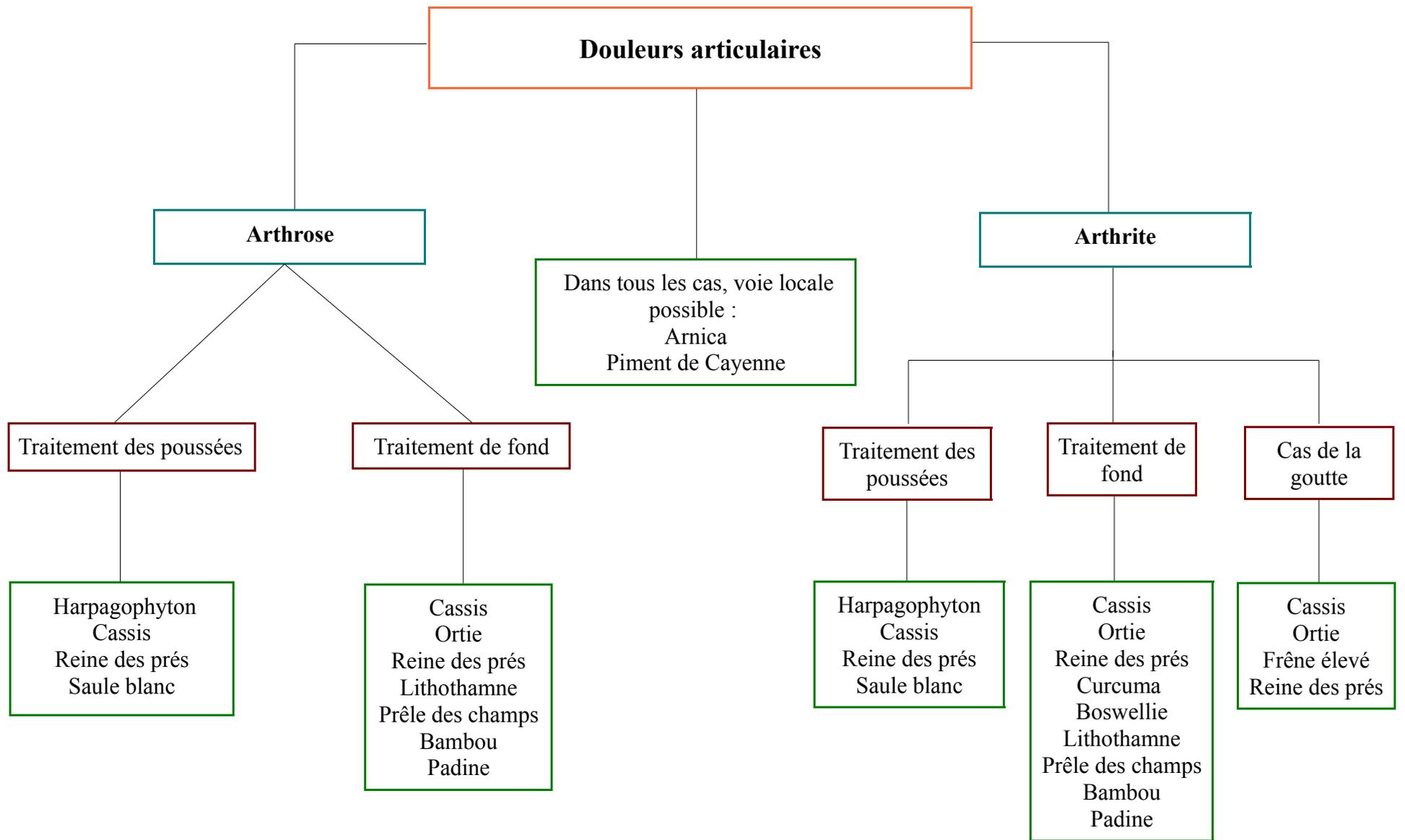
Pour guider le pharmacien d'officine et l'équipe officinale dans leurs conseils face à un patient souffrant de douleurs articulaires, les arbres décisionnels suivants regroupent les cas les plus fréquemment rencontrés et les plantes vers lesquelles ils peuvent se tourner pour prendre en charge le patient.

Le premier arbre décisionnel prend en compte l'état physio-pathologique du patient (grossesse, pathologies associées), ainsi que les éventuels traitements médicamenteux concomitants. Les plantes ont ainsi été sélectionnées en fonction de leur potentiel à induire des interactions médicamenteuses ou des précautions d'emploi, et ce, à partir des recherches effectuées dans la seconde partie de ce mémoire. Ainsi, un patient polymédicamenté ou souffrant d'importants troubles cardiaques ou rénaux devra privilégier les plantes en application locale pour minimiser le risque iatrogène. De la même manière, les plantes contenant des dérivés salicylés (reine des prés et saule blanc) ne sont pas indiquées en cas d'ulcère gastro-duodéal et de prise d'AINS.

Le deuxième arbre décisionnel s'appuie davantage sur les mécanismes d'action de chaque plante. Il présente ainsi les différentes plantes adaptées à l'arthrose d'une part et à l'arthrite d'autre part, en phase aiguë ou chronique, en fonction des résultats des différentes études cliniques abordées précédemment. Le cas de la goutte est également spécifié puisque certaines plantes ont prouvé leur efficacité à inhiber la xanthine-oxydase.







2) Exemples de prise en charge

Une fois que le pharmacien a orienté son patient souffrant de douleurs articulaires vers la ou les plantes qu'il estime les plus en adéquation avec la pathologie et le profil du malade, différentes alternatives se présentent à lui concernant l'administration du traitement.

Le tableau suivant regroupe des exemples d'utilisations des plantes précédemment citées pour permettre à l'équipe officinale de choisir le produit le plus adapté et le mode d'administration qui conviendra le mieux au patient. Dans son choix, le pharmacien devra tenir compte des éventuelles précautions d'emploi et des interactions médicamenteuses.

Le tableau rassemble des exemples de médicaments à base de plantes, de compléments alimentaires et de plantes utilisées en l'état. Néanmoins, au vu de la grande variabilité des produits disponibles sur le marché (notamment en ce qui concerne les compléments alimentaires), le choix a été fait de ne présenter que les spécialités à base de plantes seules. Il faut cependant noter l'existence de nombreux compléments alimentaires à base d'associations de plantes antalgiques, anti-inflammatoires ou reminéralisantes, qui pourront être utilisés en gardant à l'esprit les précautions d'emploi relatives à chacune des plantes composant le mélange.

Il n'a pas été retrouvé de spécialités à visée articulaire à base des plantes chinoises étudiées précédemment. Certaines de ces plantes entrent dans la composition de compléments alimentaires ayant d'autres allégations, tels que le *Magnolia officinalis* dans des compléments à visée sédatrice. Le manque de données d'innocuité impose donc la prudence vis-à-vis de l'utilisation de ces plantes.

Dans le tableau, les abréviations suivantes sont utilisées :

CI : contre-indication

MAI : maladie auto-immune



Plante	Voie d'administration	Utilisation pratique à l'officine	Remarques sur la drogue végétale	Précautions d'emploi
Arnica	cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Arnicagel® (teinture d'arnica) : 3 à 4 applications par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Décontractant musculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : peau lésée, allergie aux Astéracées
Bambou	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Naturactive Bambou® (tige) : 1 gélule midi et soir 	<ul style="list-style-type: none"> • Reminéralisant (silicium) 	
Boswellie	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Boswellia Ayur vana® (extrait sec titré à 70% d'acides boswelliques) : 1 gélule matin, midi et soir 	<ul style="list-style-type: none"> • Utile dans les MAI (polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires intestinales chroniques) • A associer avec le curcuma 	
Cassis	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules cassis® (poudre de feuilles) : 1 gélule matin, midi et soir, maximum 5 gélules par jour • Infusion de feuilles : 2 à 4 g 3 fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être utilisé systématiquement, seul ou associé • Diurétique 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : pathologies nécessitant une diète hydrique (insuffisances cardiaques et rénales sévères) • Déconseillé : association avec les diurétiques

vert = plantes utilisées en l'état

bleu = phytomédicaments

orange = compléments alimentaires



Plante	Voie d'administration	Utilisation pratique à l'officine	Remarques sur la drogue végétale	Précautions d'emploi
Curcuma	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules curcuma pipérine® (poudre et extrait sec de rhizome de curcuma + extrait sec de poivre noir) : 1 gélule matin, midi et soir • Infusion de rhizome : 0,5 à 1 g 3 fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Modalité : chaleur locale, aggravation matinale • A associer avec la boswellie 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur enzymatique • CI : obstruction des voies biliaires
Frêne	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Décoction de feuilles : 20 g dans un litre d'eau, en 2 à 3 prises • Infusion de feuilles : 10 à 30 g dans un litre d'eau bouillante, en 2 à 3 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétique 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : pathologies nécessitant une diète hydrique (insuffisances cardiaques et rénales sévères)
Harpagophyton	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Dolosoft® (extrait sec aqueux de racine) : 1 à 6 comprimés en 2 à 3 prises par jour • Elusanes harpagophyton® (extrait sec hydroalcoolique de racine) : 1 gélule matin et soir • Harpadol Arkogélules® (poudre de racine) : 2 gélules matin, midi et soir, en traitement d'attaque puis 1 gélule matin, midi et soir en traitement d'entretien 	<ul style="list-style-type: none"> • Modalité : douleurs articulaires aggravées par la chaleur • Eviter la décoction qui est amère 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur enzymatique • CI : ulcère gastro-duodéal

vert = plantes utilisées en l'état

bleu = phytomédicaments

orange = compléments alimentaires



Plante	Voie d'administration	Utilisation pratique à l'officine	Remarques sur la drogue végétale	Précautions d'emploi
Lithothamne	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules lithothamne (Basidol)® (poudre de thalle) : 1 gélule matin, midi et soir 	<ul style="list-style-type: none"> • Reminéralisant (calcium) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas utiliser en cas d'hypercalcémie • Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'iode
Ortie	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Elusanes ortie® (extrait sec aqueux des parties aériennes) : 1 gélule matin et soir • Infusion de feuilles : 2 à 4 g 3 fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétique • Reminéralisante (calcium, potassium, silicium) 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : pathologies nécessitant une diète hydrique (insuffisances cardiaques et rénales sévères)
Padine	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Dictyolone® 500 (extrait de <i>Padina pavonica</i>) : 1 comprimé par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Reminéralisante (carbonate de calcium) 	
Piment de Cayenne	cutanée	<ul style="list-style-type: none"> • Geldolor® (extrait mou hydroalcoolique de piment de Cayenne + teinture d'harpagophyton) : 2 applications par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Rougeur et sensation de chaleur normales à l'application 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : peau lésée
Prêle des champs	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules prêle des champs® (poudre de parties aériennes) : 1 gélule matin, midi et soir, maximum 6 gélules par jour • Elusanes prêle des champs® (extrait sec aqueux) : 1 gélule matin et soir 	<ul style="list-style-type: none"> • Reminéralisante (silicium, potassium) • A associer à l'ortie 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : pathologies nécessitant une diète hydrique (insuffisances cardiaques et rénales sévères)

vert = plantes utilisées en l'état

bleu = phytomédicaments

orange = compléments alimentaires



Plante	Voie d'administration	Utilisation pratique à l'officine	Remarques sur la drogue végétale	Précautions d'emploi
Reine des prés	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules reine des prés® (poudre de sommités fleuries) : 1 gélule matin, midi et soir, pendant les repas, maximum 5 gélules par jour • Elusanes reine des prés® (extrait sec aqueux de sommités fleuries) : 1 gélule matin et soir • Infusion de sommités fleuries : 2,5 à 6 grammes en 1 à 3 prises par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Modalité : douleurs articulaires aggravées par l'humidité froide • Diurétique 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : hypersensibilité aux dérivés salicylés • Déconseillé : association avec les salicylés et les AINS
Saule blanc	orale	<ul style="list-style-type: none"> • Arkogélules saule® (extrait d'écorce) : 1 gélule matin et soir • Infusion d'écorce : 1 à 3 g 3 à 4 fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Modalité : douleurs articulaires aggravées par l'humidité froide 	<ul style="list-style-type: none"> • CI : hypersensibilité aux dérivés salicylés et aux AINS, asthme, ulcère gastro-duodéal, insuffisances hépatiques ou rénales sévères, troubles de la coagulation • Déconseillé : avec les salicylés et les AINS

vert = plantes utilisées en l'état

bleu = phytomédicaments

orange = compléments alimentaires



3) Conseils associés

Nous clôturerons cette dernière partie par l'élaboration d'une fiche conseil destinée tant à l'équipe officinale qu'au patient, et présentant les principales recommandations à aborder au comptoir face à un patient souffrant d'arthrose ou d'arthrite.

Les recommandations, en particulier alimentaires, sont issues du Programme national nutrition santé (PNNS) qui a pour but l'amélioration de l'état nutritionnel de la population [182].



Conseils au patient souffrant de douleurs articulaires



ALIMENTATION

But : lutter contre le surpoids, réduire la douleur, limiter la progression de la maladie

- 400 à 500 g de **fruits et légumes** par jour, en particulier ceux riches en antioxydants (fruits rouges, orange, kiwi, artichaut, épinards, brocoli, ail)
- 3 **produits laitiers** par jour, sources de calcium et de vitamine D (1 yaourt, 30 g de fromage)
- limiter les matières grasses en privilégiant les **oméga-3** anti-inflammatoires : huiles de lin, de colza, poissons gras (hareng, saumon, maquereau, truite) et en limitant les acides gras saturés (charcuterie, viennoiseries)
- limiter les **sucres**, sources de stress oxydatif
- limiter la consommation d'**alcool** (en particulier la bière), riche en purine et facteur de risque de survenue de crise de goutte



EXERCICE PHYSIQUE

But : entretenir la mobilité, l'amplitude articulaire et la force musculaire, réduire la douleur

- faire une activité physique régulière, au moins 30 minutes par jour
- sports non traumatisants : marche à pied, cyclisme, natation, gymnastique
- exercices d'étirement et de renforcement musculaires



POSTURES

But : éviter les positions et gestes incorrects

- éviter les stations debout et assises prolongées
- en cas de station debout prolongée, écarter légèrement les jambes, les pieds vers l'extérieur
- éviter le port de charges lourdes ou porter une ceinture de soutien lombaire
- éviter la marche en terrain accidenté
- plier les genoux pour ramasser un objet à terre tout en gardant le dos droit
- avoir des meubles, lavabos à hauteur



CONCLUSION

Derrière le terme générique de douleurs articulaires se cache un ensemble de pathologies aux étiologies variées, et sources de douleurs chroniques altérant la qualité de vie de millions de personnes.

En complément des traitements dits conventionnels, les plantes peuvent avoir une action à la fois sur la douleur, la raideur, l'inflammation articulaire, tout en permettant de diminuer le recours aux antalgiques et aux anti-inflammatoires, potentiellement inducteurs d'effets indésirables importants.

On recense une quinzaine de plantes qui, grâce à leurs principes actifs (flavonoïdes, dérivés salicylés, iridoïdes, curcuminoïdes et capsaïnoïdes), sont actuellement utilisées dans le cadre des douleurs articulaires. Ces plantes entrent dans la composition de spécialités à base de plantes sous forme d'extraits, ou peuvent être employées sous forme de tisane. L'association de ces plantes avec d'autres plantes riches en sels minéraux (ortie, prêle, bambou) présente un grand intérêt dans la prise en charge des pathologies articulaires.

Ainsi, nous avons exploré les différentes facettes de ces plantes pour permettre au pharmacien d'approfondir son conseil concernant les douleurs articulaires, une des plaintes les plus fréquemment rencontrées au comptoir.

Parallèlement, de nombreuses plantes chinoises ont été inscrites à la Pharmacopée Européenne ces dernières années, dont plusieurs possédant un intérêt dans les pathologies articulaires. L'étude des données disponibles sur ces plantes, nous montre l'apport d'une diversité chimique supplémentaire à travers la présence de lignanes ou d'alcaloïdes. Commercialisées uniquement sous forme de compléments alimentaires à base de plantes, l'existence de ces plantes nous montre que de nouvelles perspectives thérapeutiques sont possibles pour améliorer la prise en charge des patients dans ce domaine.

Néanmoins, l'engouement croissant de la population pour la phytothérapie ne doit pas occulter le fait que l'usage des plantes médicinales n'est jamais dénué de risques.

Le pharmacien reste donc le professionnel de santé le plus habilité à conseiller ce type de médication, en prenant en compte les éventuels effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses, et en exerçant son rôle de prévention, d'information et d'éducation pour la santé.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **UNITÉ DE RECHERCHE SUR L'OS ET LE CARTILAGE.** L'arthrose. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.bcru.ulg.ac.be/arthrose.html> (consulté le 2 juin 2016)
2. **LE PEN C, REYGROBELLET C, GERENTES I.** Financial cost of osteoarthritis in France. The "COART" France study. *Joint Bone Spine*, 2005, 72, 6, p. 567-570
3. **COFER, COLLÈGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE.** Rhumatologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011, p. 47-72
4. **BARON D.** L'arthrose de la clinique au traitement. Paris : Med'com, 2011, 282 p.
5. **SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE.** Qu'est-ce que l'arthrose ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0_definition.asp (consulté le 17 septembre 2016)
6. **LOEUILLE D.** Arthrose : que peut-on attendre de l'IRM ? *Réflexions Rhumatologiques*, 2009, 13, p. 455-458
7. **RHUMATO.INFO.** Physiopathologie de l'arthrose. [en ligne]. Disponible sur : <http://rhumato.info/cours-revues2/92-arthrose/1630-physiopathologie-de-arthrose> (consulté le 7 juin 2016)
8. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** Obésité et surpoids. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> (consulté le 8 juin 2016)
9. **RICHETTE P.** Obésité et arthrose. *Reflexions Rhumatologiques*, 2010, 14, p. 13-15
10. **ZHAI G, HART DJ, KATO BS, et al.** Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis : a longitudinal twin study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2007, 15, 2, p. 222-225



11. **MACGREGOR AJ, ANTONIADES L, MATSON M *et al.*** The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women : results of a classic twin study. *Arthritis and Rheumatism*, 2000, 43, 11, p. 2410-2416
12. **YANG JH, KIM JH, LIM DS, *et al.*** Effect of combined sex hormone replacement on bone/cartilage turnover in a murine model of osteoarthritis. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 2012, 4, 3, p. 234-241
13. **VIDAL 2016.** [en ligne]. Disponible sur : www.evidal.fr (consulté le 24 juin 2016)
14. **ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE.** Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. [En ligne]. Disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil> (consulté le 18 septembre 2016)
15. **COFER, COLLÈGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE.** *Rhumatologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015, 393 p.
16. **ABBAL M, ALRIC L, CANTAGREL A, *et al.*** Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. *Conduite a tenir*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm> (consulté le 21 janvier 2017)
17. **ZHANG W, JONES A, DOHERTY M.** Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004, 63, 8, p.901-907
18. **HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS).** Bon usage du médicament, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf (consulté le 24 juin 2016)



19. **DA COSTA BR, REICHENBACH S, KELLER N, et al.** Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis : a network meta-analysis. *Lancet*, 2016, 387, 10033, p. 2093-2105
20. **TRELLE S, REICHENBACH S, WANDEL S, et al.** Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs : network meta-analysis. *BMJ*, 2011, 342, p. c7086
21. **MCGETTIGAN P, HENRY D.** Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine*, 2011, 8, 9, p. e1001098
22. **MARTEL-PELLETIER J, KWAN TAT S, PELLETIER JP.** Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint : a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010, 18 Suppl 1, p. S7-11
23. **BRUYERE O, ALTMAN RD, REGINSTER JY.** Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis : Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016, 45, 4 Suppl, p. S12-17
24. **HOCHBERG MC, MARTEL-PELLETIER J, MONFORT J, et al.** Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis : a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75, 1, p. 37-44
25. **DAMLAR I, ESEN E, TATLI U.** Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 2015, 20, 3, p. e278-283
26. **BRUNETON J.** *Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales.* Paris : Tec et Doc, 2009, 1269 p.



27. **LIAO CD, HUANG YC, CHIU YS, et al.** Effect of body mass index on knee function outcomes following continuous passive motion in patients with osteoarthritis after total knee replacement : a retrospective study. *Physiotherapy*. 2016. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.physiotherapyjournal.com/article/S0031-9406%2816%2930019-0/abstract> [consulté le 14 octobre 2016]
28. **FRANÇON A, DUPLAN B, FORESTIER F.B.E, et al.** Thermalisme et douleur chronique en rhumatologie : revue des essais cliniques randomisés (ECR) et des méta-analyses. *Douleur et Analgésie*, 2015, 28, 1, p. 47-53
29. **COFER, COLLÈGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE.** *Rhumatologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011, p. 363
30. **SANY J.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. Paris : John Libbey Eurotext, 2003, p. 9-15
31. **L'ASSURANCE MALADIE EN LIGNE.** Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php> (consulté le 20 juillet 2016)
32. **SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE.** Dossier spondylarthrite ankylosante. La spondylarthrite : quelle est cette maladie ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0E-dossier-spondylarthrite/A4_frequence.asp (consulté le 20 juillet 2016)
33. **VILLIGER P-M, SEITZ M.** Livre de poche de rhumatologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008, p. 125-136
34. **RICHETTE P, OTTAVIANI S, BARDIN T.** Les nouveaux traitements de la goutte. *Réflexions Rhumatologiques*, 2010, 14, p. 15-17



35. **RICHETTE P, BARDIN T.** Chondrocalcinose : calcium pyrophosphate deposition disease. Presse Médicale, 2011, 40, 9 Pt 1, p. 856-864
36. **MOREL J-M.** Traité pratique de phytothérapie. Paris : Grancher, 2008, p. 205-242
37. **POTHIER J.** Variabilité de la teneur en principes actifs des plantes utilisées en phytothérapie : application aux iridoïdes de l'harpagophytum. La phytothérapie européenne, 2012, 70, p. 28-29
38. **AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).** Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1eaa588560088642f0986f344640ed.pdf (consulté le 28 juillet 2016)
39. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Harpagophyton (racine d'). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8uCZPSCJ0vDKOkQ7Hj/1095F.pdf?ts=1-GR2J2Nf2oWbpFMLwyhm-~6L7GOy9SpHImwFn95dmIwraBCjXh16jSV1G00&sid=6483e336 (consulté le 13 septembre 2016)
40. **FIEBICH BL, MUNOZ E, ROSE T, et al.** Molecular targets of the antiinflammatory *Harpagophytum procumbens* (devil's claw) : inhibition of TNF α and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. Phytotherapy research, 2012, 26, 6, p.806-811
41. **HUANG TH, TRAN VH, DUKE RK, et al.** Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 104, 1-2, p. 149-155
42. **TAK PP, FIRESTEIN GS.** NF- κ B : a key role in inflammatory diseases. The Journal of Clinical Investigation, 2001, 107, 1, p. 7-11

43. **LOEW D, MOLLERFELD J, SCHRODTER 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*, 2001, 69, 5, p. 356-364
44. **LOBSTEIN A.** Apport de la phytothérapie dans les pathologies osteo-articulaires. *La phytothérapie européenne*, 2012, 68, p. 11-19
45. **WEGENER T, LUPKE NP.** Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytotherapy research*, 2003, 17, 10, p. 1165-1172
46. **CHANTRE P, CAPPELAERE A, LEBLAN D.** Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2000, 7, 3, p. 177-183
47. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HPMC).** European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, radix. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/02/WC500201933.pdf (consulté le 13 août 2016)
48. **AMERICAN BOTANICAL COUNCIL.** The commission E monographs : Devil's claw root. [en ligne]. Disponible sur : <http://cms.herbalgram.org/commissione/Monographs/Monograph0083.html?ts=1471101147&signature=dc047dbbd1b391077a7831be2f7b704b> (consulté le 13 août 2016)
49. **UNGER M, FRANK A.** Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid communications in mass spectrometry*, 2004, 18, 19, p. 2273-2281



50. **MODARAI M, SUTER A, KORTENKAMP A, et al.** The interaction potential of herbal medicinal products : a luminescence-based screening platform assessing effects on cytochrome P450 and its use with devil's claw (*Harpagophyti radix*) preparations. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, 63, 3, p. 429-438
51. **HÔPITAUX UNIVERSITAIRES GENÈVE (HUG).** Interactions médicamenteuses, cytochromes p450 et p-glycoprotéine (Pgp). [en ligne]. Disponible sur : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf (consulté le 6 novembre 2016)
52. **MOREL JM, CHAUMONT JP.** La santé par les plantes de Franche-Comté : les connaître et les utiliser. Pontarlier : Editions du Belvédère, 2011, p. 74-75
53. **VALETTE E.** Le cassis. *Santé intégrative*, 2014, 40, p.36-37
54. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Cassis (feuille de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8tDZPSCZKoE4OkQ7Hj/2528F.pdf?ts=1p57AnDBdtpNmmWzv6ydnmnqIIVvTDe9nVNB2TRN0A8QBiml4y~yDIAVOW00&sid=a9ad1757 (consulté le 13 septembre 2016)
55. **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, p. 25
56. **GARBACKI N, ANGENOT L, BASSLEER C et al.** Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2002, 365, 6, p. 434-441
57. **CAMERON M, GAGNIER JJ, CHRUBASIK S.** Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 2, p. CD002948



58. **WATSON J, BYARS ML, MCGILL P, et al.** Cytokine and prostaglandin production by monocytes of volunteers and rheumatoid arthritis patients treated with dietary supplements of blackcurrant seed oil. *British Journal of Rheumatology*, 1993, 32, 12, p. 1055-1058
59. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** Community herbal monograph on *Ribes nigrum* L., folium. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/07/WC500094130.pdf (consulté le 14 août 2016)
60. **GHEDIRA K, GOETZ P, LE JEUNE R.** *Urtica dioica* L., *Urtica urens* et/ou hybrides (*Urticaceae*). *Phytothérapie : de la recherche à la pratique*, 2009, 7, 5, p. 279-285
61. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Ortie (feuille de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8uEJDSCJWvDqOkQ7Hj/1897F.pdf?ts=1EDwxvGtYoRd9nCuCz0i~imJuxWZS5I3RFomC6ZqcpQx9mpD7uS~nMo2R1000&sid=51d2ad20 (consulté le 13 septembre 2016)
62. **RIEHMANN K, BEHNKE B, SCHULZE-OSTHOFF K.** Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-kappaB. *FEBS letters*, 1999, 442, 1, p. 89-94
63. **SCHULZE-TANZIL G, DE SP, BEHNKE B et al.** Effects of the antirheumatic remedy hox alpha--a new stinging nettle leaf extract--on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. *Histology and Histopathology*, 2002, 17, 2, p. 477-485
64. **CHRUBASIK S, ENDERLEIN W, BAUER R, et al.** Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba *Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 1997, 4, 2, p. 105-108



65. **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*, 2000, 93, 6, p. 305-309
66. **CHEN WP, WU LD.** Chlorogenic acid suppresses interleukin-1 β -induced inflammatory mediators in human chondrocytes. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7, 12, p. 8797-8801
67. **LOU L, ZHOU J, LIU Y, *et al.*** Chlorogenic acid induces apoptosis to inhibit inflammatory proliferation of IL-6-induced fibroblast-like synoviocytes through modulating the activation of JAK/STAT and NF- κ B signaling pathways. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016, 11, 5, p. 2054-2060
68. **MENG ZQ, TANG ZH, YAN YX, *et al.*** Study on the anti-gout activity of chlorogenic acid: improvement on hyperuricemia and gouty inflammation. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2014, 42, 6, p. 1471-1483
69. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** Community herbal monograph on *Urtica dioica* L.; *Urtica urens* L., folium. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100762.pdf (consulté le 28 août 2016)
70. **COUPLAN F.** Se soigner avec les plantes de nos montagnes. Pontarlier : Editions du Belvédère, 2013, p. 73-74
71. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Frêne (feuille de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8uC3LSCJOMC4OkQ7Hj/1600F.pdf?ts=1k~MmgZWSzWiG-rSt0LdSrzfW1iOtI87UEH0W~VyduwrOSzd2ByGbIR4p5W00&sid=ba6ed00b (consulté le 13 septembre 2016)



72. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)**. Assessment report on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128827.pdf (consulté le 1er octobre 2016)
73. **UEHLEKE B, BRIGNOLI R, ROSTOCK M, et al.** Phytodolor® in musculoskeletal disorders : re-analysis and meta-analysis. *Forschende Komplementarmedizin*, 2011, 18, 5, p. 249-256
74. **EL-GHAZALY M, KHAYYAL MT, OKPANYI SN, et al.** Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. *Arzneimittel-Forschung*, 1992, 42, 3, p. 333-336
75. **BERBOUCHA M, AYOUNI K, ATMANI D, et al.** Kinetic study on the inhibition of xanthine oxidase by extracts from two selected Algerian plants traditionally used for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of Medicinal Food*, 2010, 13, 4, p. 896-904
76. **WU L, LI X, WU H, et al.** 5-Methoxyl Aesculetin Abrogates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Suppressing MAPK and AP-1 Pathways in RAW 264.7 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17, 3, p. 315
77. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)**. Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128830.pdf (consulté le 1er octobre 2016)
78. **ROSS J.** Matière médicale à usage clinique, 120 plantes de la Pharmacopée occidentale. Paris : Editions Phu-Xuan, 2013, p.98-99
79. **MOREL JM, CHAUMONT JP.** La santé par les plantes de Franche-Comté : les connaître et les utiliser. Pontarlier : Editions du Belvédère, 2011, p. 201



80. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Reine des prés (sommité fleurie de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8vCp5SCJWsE4OkQ7Hj/1868F.pdf?ts=1p5qs-ncU~j08xaOyoCGNJllqDxOJSph441GQHJB~1~GmVHRJ6fAn6~h5o000&sid=f70d61e7 (consulté le 13 septembre 2016)
81. **XIN W, HUANG C, ZHANG X, et al.** Methyl salicylate lactoside inhibits inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes and joint destruction in collagen-induced arthritis in mice. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171, 14, p. 3526-3538
82. **ZHANG T, SUN L, LIU R, et al.** A novel naturally occurring salicylic acid analogue acts as an anti-inflammatory agent by inhibiting nuclear factor-kappaB activity in RAW264.7 macrophages. *Molecular Pharmaceutics*, 2012, 9, 3, p. 671-677
83. **DRUMMOND EM, HARBOURNE N, MARETE E, et al.** An *in vivo* study examining the antiinflammatory effects of chamomile, meadowsweet, and willow bark in a novel functional beverage. *Journal of Dietary Supplements*, 2013, 10, 4, p. 370-380
84. **DENEV P, KRATCHANOVA M, CIZ M, et al.** Antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities of herb extracts. *Acta Biochimica Polonica*, 2014, 61, 2, p. 359-367
85. **KATANIC J, BOROJA T, STANKOVIC N, et al.** Bioactivity, stability and phenolic characterization of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *Food & Function*, 2015, 6, 4, p. 1164-1175
86. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/09/WC500115356.pdf (consulté le 19 septembre 2016)
87. **MOREL JM, CHAUMONT JP.** La santé par les plantes de Franche-Comté : les connaître et les utiliser. Pontarlier : Editions du Belvédère, 2011, p. 218-219



88. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Saule (écorce de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8vD3XSCJKuCqOkQ7Hj/1583F.pdf?ts=172JMhgO~j3ejhmFS3yof73hAqzgp8YeQ6YpI59uHrzVE8zSuHEsncYa2o000&sid=6b77279e (consulté le 13 septembre 2016)
89. **VLACHOJANNIS J, MAGORA F, CHRUBASIK S.** Willow species and aspirin: different mechanism of actions. *Phytotherapy research*, 2011, 25, 7, p. 1102-1104
90. **SHARA M, STOHS SJ.** Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytotherapy research*, 2015, 29, 8, p. 1112-1116
91. **SCHMID B, LÜDTKE R, SELBMANN HK et al.** Effectiveness and tolerance of standardized willow bark extract in arthrosis patients. Randomized, placebo controlled double-blind study. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 2000, 59, 5, p. 314-320
92. **UEHLEKE B, MÜLLER J, STANGE R et al.** Willow bark extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2013, 20, 11, p. 980-984
93. **OLTEAN H, ROBBINS C, VAN TULDER MW et al.** Herbal medicine for low-back pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 12, p. CD004504
94. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** Community herbal monograph on *Salix*, cortex. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018256.pdf (consulté le 19 septembre 2016)
95. **COUPLAN F.** Se soigner avec les plantes de nos montagnes. Pontarlier : Editions du Belvédère, 2013, p. 37-38

96. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Arnica (fleur d') [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8tCJTSCJCvCKOkQ7Hj/1391F.pdf?ts=1nkaxMyGQF0XM94yhsYFdop3q4K8AZoNPulFt-t7tEATV~B42A~42Un~U4W00&sid=83980d67 (consulté le 13 septembre 2016)
97. **AMERICAN BOTANICAL COUNCIL.** The commission E monographs : Arnica flower. [en ligne]. Disponible sur : <http://cms.herbalgram.org/commissione/Monographs/Monograph0007.html> (consulté le 10 octobre 2016)
98. **JÄGER C, HRENN A, ZWINGMANN J, et al.** Phytomedicines prepared from Arnica flowers inhibit the transcription factors AP-1 and NF-kappaB and modulate the activity of MMP1 and MMP13 in human and bovine chondrocytes. *Planta Medica*, 2009, 75, 12, p. 1319-1325
99. **SHARMA S, ARIF M, NIRALA RK, et al.** Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis : inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2016, 96, 5, p. 1500-1510
100. **KNUESEL O, WEBER M, SUTER A.** *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicenter clinical trial. *Advances in Therapy*, 2002, 19, 5, p. 209-218
101. **WIDRIG R, SUTER A, SALLER R, et al.** Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. *Rheumatology International*, 2007, 27, 6, p. 585-591
102. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (WHO).** WHO monographs on selected medicinal plants, volume 3. [en ligne]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14213e/s14213e.pdf#page=85> (consulté le 10 octobre 2016)



103. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)**. Community herbal monograph on *Arnica montana* L. flos. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/07/WC500170007.pdf (consulté le 10 octobre 2016)
104. **ROSS J**. Matière médicale à usage clinique, 120 plantes de la Pharmacopée occidentale. Paris : Editions Phu-Xuan, 2013, p. 78-79
105. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION**. Curcuma (rhizome de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8tE3DSCZKqCqOkQ7Hj/2543F.pdf?ts=1I0NPCPNUlifm0iFJ3Z3BCTp~TEq-8KrBfwWantZV0pyrmJuxFQAH6Drx3000&sid=1cd1256a (consulté le 13 septembre 2016)
106. **MADHU K, CHANDA K, SAJI MJ**. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 2013, 21, 2, p. 129-136
107. **KUPTNIRATSAIKUL V, DAJPRATHAM P, TAECHAARPORNKUL W et al**. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis : a multicenter study. *Clinical Interventions in Aging*, 2014, 9, p. 451-458
108. **CLUTTERBUCK AL, ALLAWAY D, HARRIS P, et al**. Curcumin reduces prostaglandin E2, matrix metalloproteinase-3 and proteoglycan release in the secretome of interleukin 1 β -treated articular cartilage. *F1000Research*, 2013, 2, p. 147
109. **SHAKIBAEI M, JOHN T, SCHULZE-TANZIL G, et al**. Suppression of NF-kappaB activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclo-oxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: Implications for the treatment of osteoarthritis. *Biochemical Pharmacology*, 2007, 73, 9, p. 1434-1445



110. **ZHANG Z, LEONG DJ, XU L, et al.** Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18, 1, p. 128
111. **DAILY JW, YANG M, PARK S.** Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Medicinal Food*, 2016, 19, 8, p. 717-729
112. **HENROTIN Y, PRIEM F, MOBASHERI A.** Curcumin : a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis : curcumin for osteoarthritis management. SpringerPlus, 2013, 2, 1, p. 56
113. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** Assessment report on *Curcuma longa* L. rhizoma. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070700.pdf (consulté le 1er octobre 2016)
114. **CHO HJ, YOON IS.** Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 2015, p. 736431
115. **ROSS J.** Matière médicale à usage clinique, 120 plantes de la Pharmacopée occidentale. Paris : Editions Phu-Xuan, 2013, p. 50-51
116. **WIKIMEDIA COMMONS.** [en ligne]. Disponible sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/Main_Page (consulté le 22 novembre 2016)
117. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Piment de Cayenne [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8vC39SCJWrEKOQ7Hj/1859F.pdf?ts=1m58f72Cg~CnqCI8QpCh8J-8pDnVLijRLzzyL8DdQvVlk~BCIze~z-Ulr~G00&sid=efadb9f3 (consulté le 13 septembre 2016)



118. **ABDULLAH M, MAHOWALD ML, FRIZELLE SP, et al.** The effect of intra-articular vanilloid receptor agonists on pain behavior measures in a murine model of acute monoarthritis. *Journal of Pain Research*, 2016, 9, p. 563-570
119. **KEITEL W, FRERICK H, KUHN U, et al.** Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittel-Forschung*, 2001, 51, 11, p. 896-903
120. **GUEDES V, CASTRO JP, BRITO I.** Topical capsaicin for pain in osteoarthritis : A literature review. *Reumatologia Clinica*, 2016. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X16300894> [consulté le 8 octobre 2016]
121. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** European Union herbal monograph on *Capsicum annuum* L. var. minimum (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/06/WC500188825.pdf (consulté le 19 septembre 2016)
122. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (WHO).** WHO monographs on selected medicinal plants, volume 4. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/SelectMonoVol4.pdf> (consulté le 10 octobre 2016)
123. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Encens indien. [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8tEJHSCZCnC4OkQ7Hj/2310F.pdf?ts=1FBMwiCyWx0OnmO11GT4y-oOF5pBiTmfU9YpVJmcnwisp18Ndmp0frqVp7G00&sid=cbf764f7 (consulté le 13 septembre 2016)
124. **PASSEPORTSANTÉ.NET.** Boswellie (*Boswellia*). [en ligne]. Disponible sur : http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=boswellie_ps# (consulté le 22 janvier 2017)



125. **SHARMA N, BHARDWAJ V, SINGH S, et al.** Simultaneous quantification of triterpenoic acids by high performance liquid chromatography method in the extracts of gum resin of *Boswellia serrata* obtained by different extraction techniques. *Chemistry Central Journal*, 2016, 10, p. 49
126. **AMMON HP.** Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 928, p. 291-327
127. **ABDEL-TAWAB M, WERZ O, SCHUBERT-ZSILAVECZ M.** *Boswellia serrata* : an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clinical Pharmacokinetics*, 2011, 50, 6, p. 349-369
128. **KIMMATKAR N, THAWANI V, HINGORANI L, et al.** Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2003, 10, 1, p. 3-7
129. **KIZHAKKEDATH R.** Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 8, 5, p. 1542-1548
130. **UMAR S, UMAR K, SARWAR AH, et al.** *Boswellia serrata* extract attenuates inflammatory mediators and oxidative stress in collagen induced arthritis. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2014, 21, 6, p. 847-856
131. **BAIRWA K, JACHAK SM.** Nanoparticle formulation of 11-keto- β -boswellic acid (KBA): anti-inflammatory activity and in vivo pharmacokinetics. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54, 12, p. 2909-2916
132. **BAIRWA K, JACHAK SM.** Development and optimisation of 3-Acetyl-11-keto- β -boswellic acid loaded poly-lactic-co-glycolic acid-nanoparticles with enhanced oral bioavailability and in-vivo anti-inflammatory activity in rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 67, 9, p. 1188-1197

133. **KOOPERATION PHYTOPHARMAKA.** Indian Frankincense. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/indian-frankincense.php> (consulté le 10 octobre 2016)
134. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Prêle (tige de) [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8vCZ9SCJWoDKOkQ7Hj/1825F.pdf?ts=12hZ9G5CW4JOFs2B3y3mz9GKCTpLLADSy8r87Ff3nlrZdvpCq8n69uyn9S000&sid=66ac800c (consulté le 13 septembre 2016)
135. **COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC).** European Union herbal monograph on *Equisetum arvense* L., herba. [en ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018411.pdf (consulté le 14 octobre 2016)
136. **O'GORMAN DM, O'CARROLL C, CARMODY RJ.** Evidence that marine-derived, multi-mineral, Aquamin inhibits the NF- κ B signaling pathway in vitro. *Phytotherapy research*, 2012, 26, 4, 630-632
137. **FRESTEDT JL, KUSKOWSKI MA, ZENK JL.** A natural seaweed derived mineral supplement (Aquamin F) for knee osteoarthritis : a randomised, placebo controlled pilot study. *Nutrition Journal*, 2009, 8, p. 7
138. **FRESTEDT JL, WALSH M, KUSKOWSKI MA, et al.** A natural mineral supplement provides relief from knee osteoarthritis symptoms: a randomized controlled pilot trial. *Nutrition Journal*, 2008, 7, p. 9
139. **PINKAS M, PENG W, TORCK M, et al.** *Pantes médicinales chinoises.* Maloine, 1996, p. 60-61



140. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** *Eucommia* (écorce d'). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8tEJXSCZGnCaOkQ7Hj/2412F.pdf?ts=1QAVB~JmKwlas4Z0rmAjUWO2OJX243KgyqQr~3We~nUAxjmlgNZ0~0Z4rSm00&sid=e7c19515 (consulté le 13 septembre 2016)
141. **AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).** Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1aaa8fecf48b822184e86f61ec8ff8cb.pdf (consulté le 3 novembre 2016)
142. **XIE GP, JIANG N, WANG SN, et al.** *Eucommia ulmoides* Oliv. bark aqueous extract inhibits osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 162, p. 148-154
143. **LU H, JIANG J, XIE G, et al.** Effects of an aqueous extract of *Eucommia* on articular cartilage in a rat model of osteoarthritis of the knee. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, 6, 3, p. 684-688
144. **WANG JY, YUAN Y, CHEN XJ, et al.** Extract from *Eucommia ulmoides* Oliv. ameliorates arthritis via regulation of inflammation, synoviocyte proliferation and osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 194, p. 609-616
145. **WANG SN, XIE GP, QIN CH, et al.** Aucubin prevents interleukin-1 beta induced inflammation and cartilage matrix degradation via inhibition of NF-κB signaling pathway in rat articular chondrocytes. *International Immunopharmacology*, 2015, 24, 2, p. 408-415
146. **CHEN Y-W.** La pharmacopée chinoise : Les herbes médicinales usuelles. Paris : You Feng, 2008, p. 358-359



147. **ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE.** Mandarine. [en ligne]. Disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Mandarine> (consulté le 23 octobre 2016)
148. **PINKAS M, PENG W, TORCK M, et al.** Pantres médicinales chinoises. Maloine, 1996, p. 38-39
149. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Mandarine (épicarpe et mésocarpe). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8uDJ5SCZGpC4OkQ7Hj/2430F.pdf?ts=10BONA0~7i~SzyJtVtFJbeVC55hZLC0iy3Yorio9s8Vs~psuiemL4EDT7uG00&sid=a5f7a6e1 (consulté le 13 septembre 2016)
150. **BOTINEAU M.** Botanique systématique et appliquées des plantes à fleurs. Paris : Lavoisier, 2010, p. 778-784
151. **REN H, HAO J, LIU T, et al.** Hesperetin Suppresses Inflammatory Responses in Lipopolysaccharide-Induced RAW 264.7 Cells via the Inhibition of NF- κ B and Activation of Nrf2/HO-1 Pathways. *Inflammation*, 2016, 39, 3, p. 964-973
152. **KOMETANI T, FUKUDA T, KAKUMA T, et al.** Effects of alpha-glucosylhesperidin, a bioactive food material, on collagen-induced arthritis in mice and rheumatoid arthritis in humans. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2008, 30, 1, p. 117-134
153. **KAWAGUCHI K, MARUYAMA H, HASUNUMA R, et al.** Suppression of inflammatory responses after onset of collagen-induced arthritis in mice by oral administration of the Citrus flavanone naringin. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2011, 33, 4, p. 723-729
154. **ISHIWA J, SATO T, MIMAKI Y, et al.** A citrus flavonoid, nobiletin, suppresses production and gene expression of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B in rabbit synovial fibroblasts. *The Journal of Rheumatology*, 2000, 27, 1, p. 20-25



155. **HUANG H, LI L, SHI W, et al.** The Multifunctional Effects of Nobiletin and Its Metabolites In Vivo and In Vitro. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, 2016, p. 2918796
156. **CHEN Y-W.** La pharmacopée chinoise : Les herbes médicinales usuelles. Paris : You Feng, 2008, p. 222-223
157. **AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS (Afssa).** Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication des compléments alimentaires. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0231.pdf> (consulté le 25 octobre 2016)
158. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (WHO).** WHO monographs on selected medicinal plants, volume 4. [en ligne]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=175> (consulté le 22 octobre 2016)
159. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** *Magnolia officinalis* (écorce de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8uD3bSCZKsDqOkQ7Hj/2567F.pdf?ts=1zSafFKxXmKNSC3yQCo-eFSxwnZQtDnPv1Wan~d6PYhptk8qMDCyM-eL-000&sid=2100ea8 (consulté le 13 septembre 2016)
160. **MUNROE ME, ARBISER JL, BISHOP GA.** Honokiol, a natural plant product, inhibits inflammatory signals and alleviates inflammatory arthritis. Journal of Immunology, 2007, 179, 2, p. 753-763
161. **KIM KR, PARK KK, CHUN KS, et al.** Honokiol inhibits the progression of collagen-induced arthritis by reducing levels of pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases and blocking oxidative tissue damage. Journal of Pharmacological Sciences, 2010, 114, 1, p. 69-78



162. **CHEN YJ, TSAI KS, CHAN DC, et al.** Honokiol, a low molecular weight natural product, prevents inflammatory response and cartilage matrix degradation in human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*, 2014, 32, 4, p. 573-580
163. **WANG JH, SHIH KS, LIOU JP, et al.** Anti-arthritic effects of magnolol in human interleukin 1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in a rat arthritis model. *PloS One*, 2012, 7, 2, p. e31368
164. **Wolters Kluwer Health Ed.** Magnolia bark extract. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.drugs.com/npp/magnolia-bark-extract.html> (consulté le 23 octobre 2016)
165. **YAMASAKI H.** Pharmacology of sinomenine, an anti-rheumatic alkaloid from *Sinomenium acutum*. *Acta Medica Okayama*, 1976, 30, 1, p. 1-20
166. **PLANTES ET BOTANIQUE.** *Sinomenium acutum*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.plantes-botanique.org/espece_sinomenium_acutum (consulté le 22 novembre 2016)
167. **PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9 ÈME ÉDITION.** Sinomenium (tige de). [en ligne]. Disponible sur : http://online6.edqm.eu/ep900/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L34pDJ8vDJDSCZGrC4OkQ7Hj/2450F.pdf?ts=1zHW8qInWo-tApk~an1pLtYdNrHSFg3KGuGMtDdnWbG7jBXhZoFjoli96yW00&sid=3bcc22b8 (consulté le 13 septembre 2016)
168. **ZHANG MF, ZHAO Y, JIANG KY, et al.** Comparative pharmacokinetics study of sinomenine in rats after oral administration of sinomenine monomer and *Sinomenium acutum* extract. *Molecules*, 2014, 19, 8, p. 12065-12077
169. **YANG DS, LIU F, ZENG FD, et al.** Effect of sinomenine on adjuvant arthritis and its mechanisms. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi - China Journal of Chinese Materia Medica*, 2005, 30, 17, p. 1361-1363

170. **FENG H, YAMAKI K, TAKANO H, *et al.*** Effect of sinomenine on collagen-induced arthritis in mice. *Autoimmunity* 2007, 40, 7, p. 532-539
171. **CHEN DP, WONG CK, LEUNG PC, *et al.*** Anti-inflammatory activities of Chinese herbal medicine sinomenine and Liang Miao San on tumor necrosis factor- α -activated human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137, 1, p. 457-468
172. **OU YQ, CHEN LH, LI XJ, *et al.*** Sinomenine influences capacity for invasion and migration in activated human monocytic THP-1 cells by inhibiting the expression of MMP-2, MMP-9, and CD147. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30, 4, p. 435-441
173. **HE LG, LI XL, ZENG XZ, *et al.*** Sinomenine induces apoptosis in RAW 264.7 cell-derived osteoclasts in vitro via caspase-3 activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2014, 35, 2, p. 203-210
174. **OKUDA T, UMEZAWA Y, ICHIKAWA M, *et al.*** A case of drug eruption caused by the crude drug Boi (*Sinomenium stem/Sinomeni caulis et Rhizoma*). *The Journal of Dermatology*, 1995, 22, 10, p. 795-800
175. **AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (Afssaps).** Commission nationale de Pharmacopée. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f01c414859e60791527bd4de3ae2a67.pdf (consulté le 4 novembre 2016)
176. **LÉGIFRANCE.** Code de la Santé Publique - Article L5121-1. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665> (consulté le 19 novembre 2016)



177. **AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).** Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf (consulté le 22 novembre 2016)
178. **LÉGIFRANCE.** Code de la Santé Publique - Article L5121-14-1. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689906&dateTexte=&categorieLien=cid> (consulté le 20 novembre 2016)
179. **LÉGIFRANCE.** Code de la Santé Publique - Article R5121-107-4. [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=7E19D1515A247467EB8D4D990C8A6E93.tpdila15v_2?idArticle=LEGIARTI000018776582&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=22220222 (consulté le 20 novembre 2016)
180. **LÉGIFRANCE.** Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341> (consulté le 20 novembre 2016)
181. **LÉGIFRANCE.** Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id> (consulté le 20 novembre 2016)
182. **MANGER BOUGER** – Programme national nutrition santé. Les 9 repères. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr/Les-9-reperes> (consulté le 4 décembre 2016)



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les 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.



Elsa VILLENEUVE

Place de la phytothérapie dans la prise en charge des douleurs articulaires chroniques à l'officine

Résumé :

Les douleurs articulaires chroniques telles que l'arthrose et l'arthrite concernent un nombre croissant de personnes et altèrent leur mobilité et leur qualité de vie. Des thérapeutiques allopathiques existent pour traiter ces pathologies mais de nombreux patients souhaitent avoir recours à des alternatives plus naturelles comme la phytothérapie. Cette thèse a pour but de mettre en lumière les plantes les plus adaptées pour le traitement des arthralgies, mais également quelques plantes chinoises ayant un intérêt potentiel dans cette indication, et de fournir au pharmacien d'officine des éléments pour prendre en charge le patient douloureux.

Mots-clés : phytothérapie, Médecine Traditionnelle Chinoise, douleurs articulaires, arthrose, arthrite

The place of phytotherapy in the treatment of chronic joint pains at the pharmacy

Abstract:

Chronic joint pains such as osteoarthritis and arthritis affect an increasing number of people and have an impact on their mobility and quality of life. Allopathic therapies exist to treat these diseases but many patients wish to resort to more natural alternatives like phytotherapy. The aim of this thesis is to highlight the most suitable plants for the treatment of joint pains, but also some Chinese plants which have a potential interest in this indication, and to provide some advice to the pharmacist in order to manage the painful patient.

Keywords : phytotherapy, Chinese Traditional Medicine, joint pain, osteoarthritis, arthritis

