



**HAL**  
open science

# Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie

Claude Heymonet

► **To cite this version:**

Claude Heymonet. Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733269

**HAL Id: hal-01733269**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733269>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2013

---

FACULTE DE PHARMACIE

**Les plantes à visée anti-inflammatoire  
utilisées en phytothérapie**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 janvier 2013

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Claude HEYMONET**

née le 30 septembre 1986 à Metz (57)

**Membres du Jury**

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeur Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Jean-Claude SONNTAG, Mme Dominique BELLOT, Mme Virginie RAGO,	Pharmacien Pharmacien Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2012-2013**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL ☒	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN ☒	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA ☒	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT ☒	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE ☒	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».



## **Au Président et Directeur de Thèse,**

A Madame Dominique Laurain-Mattar,  
Professeur de Pharmacognosie

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils.

Veillez trouver en ce travail l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

## **Aux juges,**

A Monsieur Jean-Claude Sonntag,  
Pharmacien

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet.

Je vous prie de trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame Dominique Bellot,  
Pharmacien

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Je vous remercie pour votre gentillesse et l'intérêt que vous avez porté à ce sujet.

Veillez trouver en ce travail le témoignage de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame Virginie Rago,  
Docteur en Pharmacie

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury.

Je vous remercie pour votre sympathie et votre disponibilité.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

# Sommaire

---

Introduction.....	6
1 Douleur et inflammation .....	8
1.1 La douleur.....	8
1.1.1 Généralités .....	8
1.1.2 Mécanisme physiologique de la douleur .....	8
1.1.3 Classification des douleurs .....	13
1.1.4 Types de douleur .....	13
1.1.5 Evaluation de la douleur.....	14
1.1.6 Traitement pharmacologique de la douleur .....	15
1.2 L'inflammation .....	17
1.2.1 Généralités .....	17
1.2.2 Causes de l'inflammation .....	17
1.2.3 Les étapes de la réaction inflammatoire .....	17
1.2.4 Les médiateurs chimiques de l'inflammation .....	22
1.2.5 Les voies de signalisation intracellulaires.....	29
1.2.6 Les formes cliniques de l'inflammation.....	33
1.2.7 Thérapeutiques de l'inflammation .....	34
2 Présentation des principales plantes anti-inflammatoires inscrites a la Pharmacopée .....	41
2.1 Description botanique.....	42
2.1.1 Saule .....	42
2.1.2 Reine-des-prés.....	46
2.1.3 Cassis .....	50
2.1.4 Ortie.....	54
2.1.5 Frêne.....	58
2.1.6 Harpagophyton.....	61
2.1.7 Réglisse .....	65
2.1.8 Curcuma .....	69
2.2 Aspect phytochimique.....	73
2.2.1 Saule .....	73

2.2.2	Reine-des-prés.....	76
2.2.3	Cassis .....	78
2.2.4	Ortie.....	80
2.2.5	Frêne.....	82
2.2.6	Harpagophyton.....	85
2.2.7	Réglisse .....	87
2.2.8	Curcuma .....	89
3	Evaluation des plantes anti-inflammatoires : les données expérimentales .....	91
3.1	Etude pharmacologique .....	91
3.1.1	Saule .....	92
3.1.2	Reine-des-prés.....	96
3.1.3	Cassis .....	97
3.1.4	Ortie.....	99
3.1.5	Frêne.....	103
3.1.6	Harpagophyton.....	104
3.1.7	Réglisse .....	111
3.1.8	Curcuma .....	113
3.2	Etude pharmacocinétique .....	115
3.2.1	Saule .....	115
3.2.2	Reine-des-prés.....	116
3.2.3	Cassis .....	116
3.2.4	Ortie.....	116
3.2.5	Frêne.....	116
3.2.6	Harpagophyton.....	117
3.2.7	Réglisse .....	117
3.2.8	Curcuma .....	117
3.3	Etudes cliniques.....	118
3.3.1	Saule .....	118
3.3.2	Reine-des-prés.....	122
3.3.3	Cassis .....	122
3.3.4	Ortie.....	122
3.3.5	Frêne.....	123
3.3.6	Harpagophyton.....	124
3.3.7	Réglisse .....	128

3.3.8	Curcuma .....	129
3.4	Etude toxicologique et de sécurité.....	132
3.4.1	Saule .....	132
3.4.2	Reine-des-prés.....	132
3.4.3	Cassis .....	133
3.4.4	Ortie.....	133
3.4.5	Frêne.....	133
3.4.6	Harpagophyton.....	133
3.4.7	Réglisse .....	134
3.4.8	Curcuma .....	134
4	Utilisation des plantes anti-inflammatoires : Indications, posologies, effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi.....	135
4.1	Saule .....	135
4.1.1	Indications .....	135
4.1.2	Préparations et posologies.....	135
4.1.3	Effets indésirables .....	137
4.1.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	137
4.2	Reine-des-prés.....	138
4.2.1	Indications .....	138
4.2.2	Préparations et posologies.....	138
4.2.3	Effets indésirables .....	139
4.2.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	139
4.3	Cassis .....	140
4.3.1	Indications .....	140
4.3.2	Posologies.....	140
4.3.3	Effets indésirables .....	140
4.3.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	141
4.4	Ortie.....	142
4.4.1	Indications .....	142
4.4.2	Préparations et posologies.....	142
4.4.3	Effets indésirables .....	143
4.4.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	143
4.5	Frêne.....	144
4.5.1	Indications .....	144

4.5.2	Posologies.....	144
4.5.3	Effets indésirables .....	144
4.5.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	144
4.6	Harpagophyton.....	145
4.6.1	Indications .....	145
4.6.2	Préparations et posologies.....	145
4.6.3	Effets indésirables .....	147
4.6.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	147
4.7	Réglisse .....	148
4.7.1	Indications .....	148
4.7.2	Préparations et posologies.....	148
4.7.3	Effets indésirables .....	149
4.7.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	149
4.8	Curcuma .....	150
4.8.1	Indications .....	150
4.8.2	Préparations et posologies.....	150
4.8.3	Effets indésirables .....	151
4.8.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	151
5	Le conseil officinal : traitement de l'inflammation en phytothérapie .....	152
5.1	Traitement de l'inflammation des articulations.....	152
5.2	Traitement anti-inflammatoire des contusions .....	153
5.3	Traitement anti-inflammatoire des affections O.R.L.....	154
5.4	Traitement de l'inflammation en stomatologie .....	154
5.5	Traitement de l'inflammation du foie .....	155
	Conclusion .....	156
	Bibliographie.....	158
	Annexes .....	167
	Monographie de l'écorce de saule à la Pharmacopée européenne .....	168
	Monographie de la sommité fleurie de reine-des-prés à la Pharmacopée européenne .....	170
	Monographie de la fleur de reine-des-prés à la Pharmacopée française .....	171
	Monographie de la feuille de cassis à la Pharmacopée française .....	174
	Monographie de la feuille d'ortie à la Pharmacopée européenne .....	177
	Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée européenne .....	179
	Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée française .....	180

Monographie de l'harpagophyton à la Pharmacopée française.....	183
Monographie de la racine de réglisse à la Pharmacopée européenne.....	186
Monographie du rhizome de curcuma à la Pharmacopée française .....	188

# Introduction

Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes, anti-inflammatoires stéroïdiens, ont tous une activité hormonale, concernant principalement la régulation métabolique, et exercent un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Tous les AINS, quelles que soient leur voie d'administration, exposent aux risques de toxicité gastro-intestinale. Le risque est d'autant plus important que la posologie est élevée et que le traitement est prolongé. Dans ce contexte, nous nous sommes posé la question de l'intérêt du traitement de l'inflammation par la phytothérapie.

Nous avons regroupé les plantes antalgiques et les plantes anti-inflammatoires car elles possèdent souvent ces deux activités. Les études cliniques ne permettent pas aisément de distinguer ces deux effets. Douleur et inflammation sont étroitement liées ; elles empruntent des voies biochimiques communes.

La majorité des études cliniques portant sur les effets antalgiques et anti-inflammatoires des extraits de plantes s'effectue sur les pathologies rhumatismales telles que l'arthrite, l'arthrose ou encore les douleurs lombaires non spécifiques. Lors de poussées évolutives aiguës, le médecin est amené à prescrire des médicaments anti-inflammatoires de synthèse afin de préserver l'articulation et d'éviter des lésions irréversibles. Lors de l'amélioration ou de la rémission se pose le problème du maintien du traitement avec les risques iatrogènes, notamment d'ulcères, ou l'arrêt avec des phénomènes de rebond. Dans la plupart des cas, la phytothérapie peut être utile en permettant la réduction des doses initiales d'anti-inflammatoires de synthèse voire leur suppression.

D'autre part, une certaine perte de confiance de la population vis-à-vis des médicaments de synthèse l'incite à se tourner vers des médications plus traditionnelles telles que la phytothérapie.

Les principales plantes anti-inflammatoires et antalgiques inscrites à la Pharmacopée sont le saule (*Salix* sp.), la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), le cassis (*Ribes nigrum*), l'ortie (*Urtica urens*, *U. dioica*), le frêne (*Fraxinus excelsior*), l'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et le curcuma (*Curcuma longa*).

Pour le choix de ces plantes, nous avons retenu les plantes inscrites à la Pharmacopée française et/ou européenne, utilisées par voie orale, et possédant une activité anti-inflammatoire documentée. Nous avons choisi de traiter les plantes en fonction des principes actifs responsables de l'activité anti-inflammatoire. Cependant ce choix reste arbitraire car il est difficile de définir avec certitude la substance responsable de l'activité anti-inflammatoire.

Nous aborderons d'abord les plantes aux dérivés salicylés : le saule et la reine-des-prés. Ces deux plantes contiennent d'autres composés phénoliques qui contribueraient à leur activité anti-inflammatoire. Ceci nous amène à traiter les autres plantes dont le principe actif connu est un composé phénolique : le cassis avec les prodelphinidines, l'ortie avec l'acide caféylmalique, et le frêne avec ses dérivés coumariniques. Nous aborderons ensuite les plantes dont l'activité est due principalement aux terpénoïdes : l'harpagophyton avec les iridoïdes et la réglisse avec les saponosides. Enfin, nous étudierons le curcuma avec ses composés actifs spécifiques que sont les curcuminoïdes.

Après avoir cerné les mécanismes de la douleur et de l'inflammation, nous présenterons ces principaux anti-inflammatoires végétaux et nous verrons leur mode d'action. Pour la présentation de ces plantes, nous aborderons l'aspect botanique et phytochimique de celles-ci. Ensuite, nous nous intéresserons à l'évaluation de ces plantes par les études pharmacologiques, pharmacocinétiques, cliniques et toxicologiques afin de déterminer leur mécanisme d'action et de justifier leur utilisation tant pour leur efficacité que pour leur sécurité d'emploi. Enfin, nous présenterons les utilisations de ces plantes avec leurs effets indésirables et précautions d'emploi avant de conclure par leur application dans le traitement de quelques pathologies à composante inflammatoire, essentiellement les affections rhumatismales et O.R.L.



# 1 Douleur et inflammation

## 1.1 La douleur

### 1.1.1 Généralités

Le terme de douleur désigne un spectre de sensations dont les caractéristiques peuvent être très différentes et dont l'intensité peut aller du désagréable à l'insupportable [1]. La douleur est par définition un phénomène subjectif, individuel, donc difficilement communicable. Pourtant, la douleur assure une fonction de signal d'alarme en informant l'organisme de la présence d'un désordre susceptible de lui nuire. Il importe donc de contrôler la douleur tout en la considérant comme un élément de surveillance de la progression de la maladie. Cette surveillance permettra de constater l'effet des traitements sur la cause du syndrome douloureux. C'est en effet cette cause qui doit être pour le malade comme pour le médecin l'objectif essentiel de la thérapeutique [2].

### 1.1.2 Mécanisme physiologique de la douleur

#### 1.1.2.1 Naissance et propagation du message

##### 1.1.2.1.1 Récepteurs périphériques

Les stimuli douloureux sont enregistrés par des récepteurs physiologiques, peu différenciés sur le plan morphologique qui sont en fait des terminaisons nerveuses libres [1]. Les terminaisons libres existent pratiquement dans tout l'organisme, dans les tissus cutanés, mais aussi musculaires, ligamentaires et viscéraux [2].

Lors d'un stimulus, un potentiel récepteur est généré *via* l'activation des canaux ioniques. Au-dessus d'un certain seuil, un potentiel d'action se crée. Ce dernier est transmis le long de l'axone pour donner le message nociceptif [3].

### **1.1.2.1.2 Fibres afférentes**

Les messages nociceptifs sont acheminés en direction des centres nerveux par des fibres nerveuses de fin diamètre : fibres myélinisées A $\delta$  et fibres C amyéliniques [1,2].

La différence de vitesse de conduction dans les fibres explique le phénomène de « double douleur » : les fibres A $\delta$  (vitesse de conduction de 5 à 30 m/s) sont responsables d'une douleur précoce, suivie d'une douleur plus tardive due aux fibres C (vitesse de conduction de 0,5 à 2 m/s) [2].

Les terminaisons nerveuses des fibres A $\delta$  répondent à la chaleur et à de fortes pressions, tandis que les fibres C réagissent aux stimuli chimiques formés à la suite d'une lésion tissulaire (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, histamine, bradykinine...). Qu'elle soit provoquée par un stimulus chimique, mécanique ou thermique, la sensation douloureuse est fortement renforcée en présence de prostaglandines [1].

### **1.1.2.1.3 Médiation chimique périphérique**

Diverses substances semblent capables d'exciter les nocicepteurs (substances algogènes) ou de sensibiliser leurs terminaisons (substances hyperalgésiantes). Parmi les substances algogènes, on citera la bradykinine et parmi les substances hyperalgésiantes, les prostaglandines PGE2 sont les plus puissantes [2].

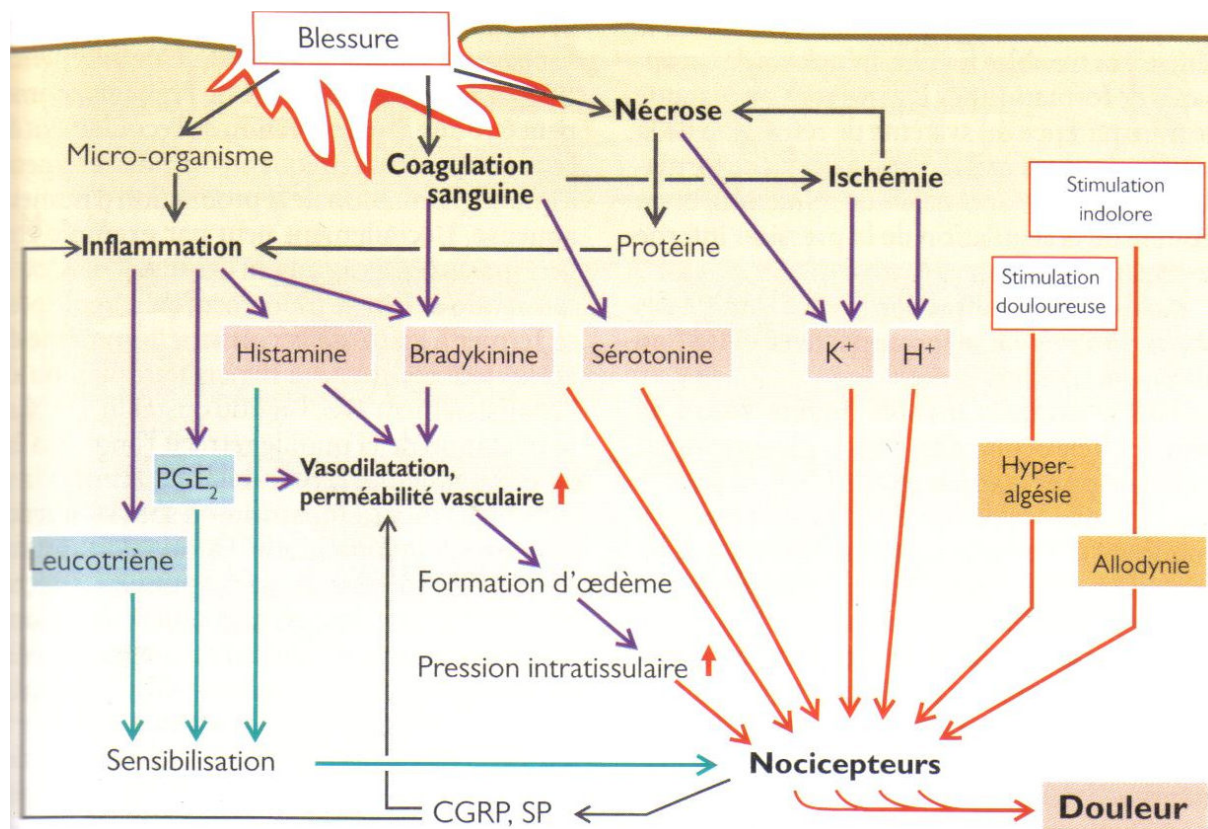


Figure 1 : Mécanismes périphériques d'apparition de la douleur [3]

Les stimulations douloureuses et les lésions tissulaires excitent des nocicepteurs situés dans la peau et les viscères *via* l'activation de canaux ioniques. Les cellules nécrotiques libèrent des ions potassium et des protéines. Les protéines et éventuellement des agents pathogènes ayant pénétré dans l'organisme déclenchent une inflammation dont la conséquence est la libération de médiateurs générant la douleur ; leucotriènes, prostaglandines E2, bradykinine, cytokines et histamine sensibilisent les nocicepteurs de sorte que des stimuli non nociceptifs ou en dessous du seuil douloureux peuvent maintenant générer des sensations douloureuses (hyperalgésie ou allodynie). Les lésions tissulaires activent de plus la coagulation sanguine et donc la sécrétion de bradykinine et de sérotonine. L'obturation des vaisseaux provoque une ischémie, l'accumulation extracellulaire d'ions potassium et hydrogène active les nocicepteurs sensibilisés. L'histamine, la bradykinine et la prostaglandine E2 exercent une action vasodilatatrice et augmentent la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne un œdème local. La pression tissulaire augmente alors ce qui stimule les nocicepteurs. Ils libèrent après stimulation, des peptides, la substance P et le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) qui vont, entre autres, favoriser l'inflammation et entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire [3] (*figure 1*).

#### 1.1.2.1.4 Trajet médullaire

Les messages gagnent la moelle épinière *via* le corps cellulaire des fibres afférentes, situé dans le ganglion spinal des racines nerveuses rachidiennes postérieures. Les messages nociceptifs croisent la ligne médiane au niveau des commissures grises, puis montent vers le diencephale par le faisceau spino-réticulo-thalamique qui joint le niveau spinal (moelle épinière) à la substance réticulée du tronc cérébral et enfin au thalamus de la base du cerveau [2] (figure 2).

La connexion entre le neurone afférent et le neurone ascendant du côté opposé utilise la substance P comme neurotransmetteur [1].

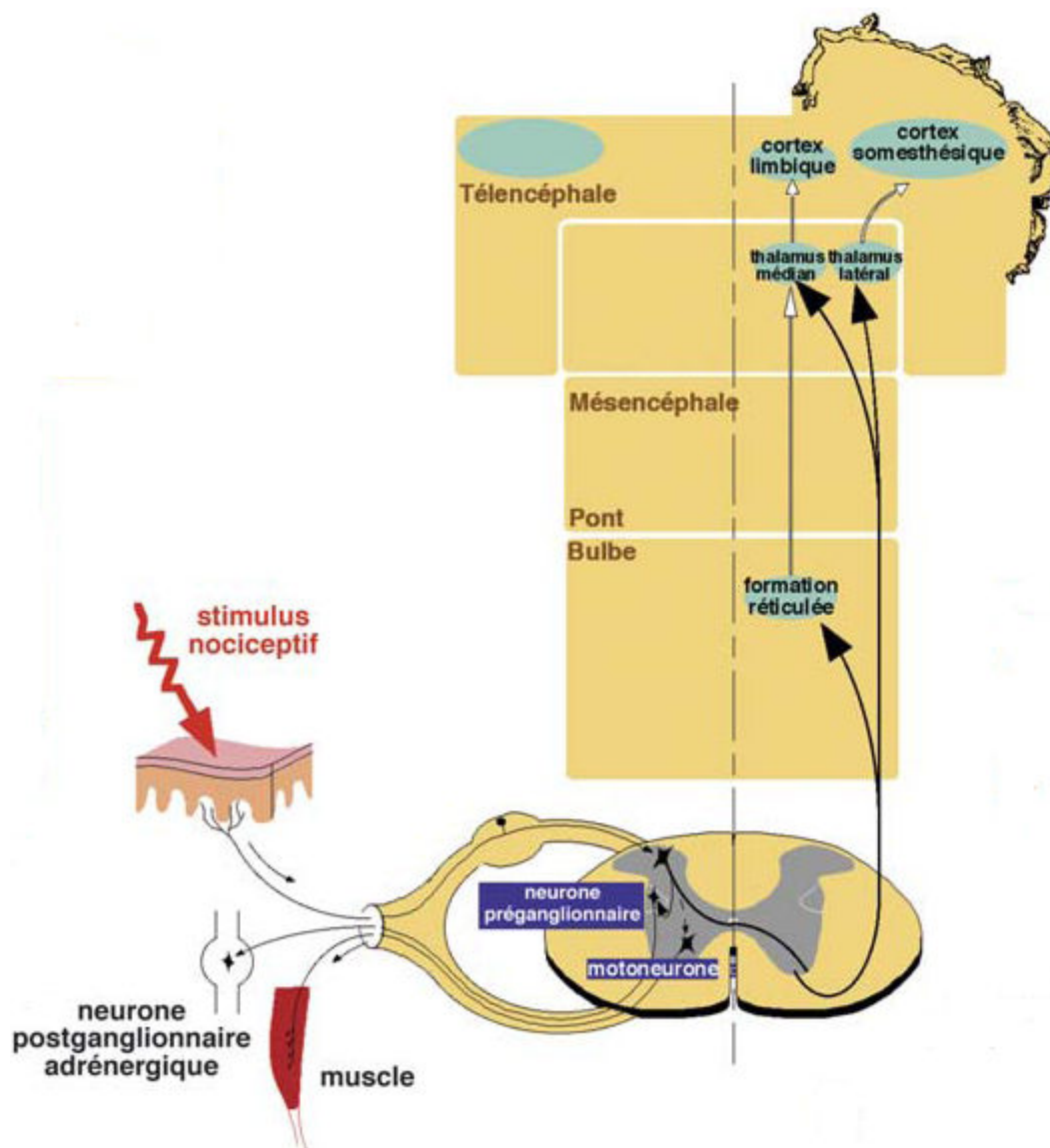


Figure 2 : Voies somesthésiques ascendantes: voies spinoréticulaires et spinothalamiques [4]

### 1.1.2.1.5 Voies supraspinales

Dans le diencéphale, le complexe ventro-postéro-latéral reçoit des informations nociceptives transmises par les voies spinothalamiques en plus des messages transmis par les colonnes dorsales. De nombreuses autres structures sous-corticales reçoivent des messages nociceptifs, en particulier les neurones de la formation réticulée du tronc cérébral (bulbe, pont et mésencéphale). Les caractéristiques des réponses font penser que ces structures sont principalement impliquées dans l'élaboration de réactions motrices ou émotionnelles [2].

### 1.1.2.2 Systèmes de contrôle

Le relais dans la moelle épinière et le thalamus peut être inhibé par des voies descendantes en provenance du cortex, de la matière grise centrale et du noyau du raphé situé dans le bulbe rachidien qui utilisent comme neurotransmetteur la sérotonine et la noradrénaline [3].

Au niveau médullaire, la terminaison de cette voie descendante inhibitrice se fait sur un interneurone producteur d'enképhaline (opioïde endogène). L'interneurone associé à la fibre nerveuse afférente est stimulé par la sérotonine et inhibe la synapse P-ergique *via* la libération d'enképhalines [1] (*figure 3*).

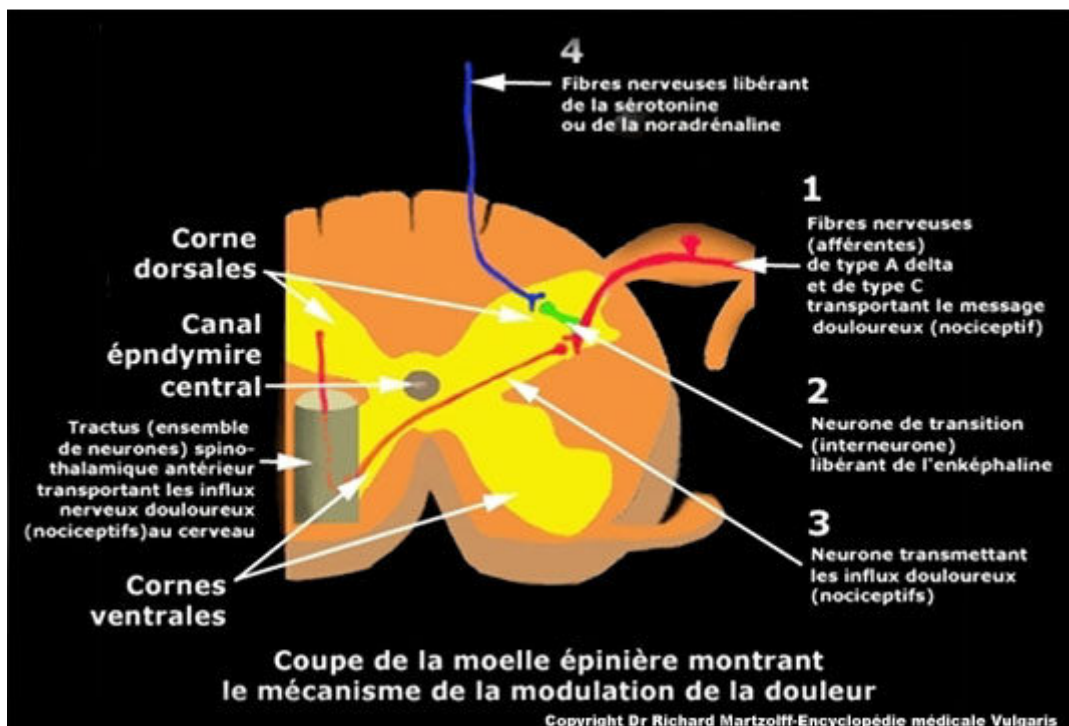


Figure 3 : Schéma de modulation de la douleur [5]

## **1.1.3 Classification des douleurs**

### ***1.1.3.1 Douleur par excès de nociception***

La douleur par excès de nociception est une douleur symptôme, signal d'alarme d'un dommage tissulaire lié à un traumatisme chirurgical par exemple. Elle est provoquée par la mise en jeu normale des voies neurophysiologiques de la douleur [2].

### ***1.1.3.2 Douleur neurogène***

La douleur neurogène, appelée également douleur neuropathique ou de désafférentation, résulte d'une lésion nerveuse responsable d'un dysfonctionnement dans la transmission et le contrôle des messages douloureux. Ces douleurs sont liées à une lésion des nerfs périphériques ou du système nerveux central. Ces douleurs sont ressenties comme des décharges électriques, des sensations de brûlures et des picotements [6]. Les traitements médicamenteux de première intention ne sont pas ici les antalgiques, mais certains antidépresseurs et antiépileptiques [2].

### ***1.1.3.3 Douleur psychogène***

La douleur correspond dans certains cas à un mécanisme générateur psychogène. Des critères précis du registre psychiatrique doivent être retrouvés pour parler de douleur psychogène. L'origine psychologique d'une douleur est à distinguer de la composante affective participant à une douleur chronique [2].

### ***1.1.3.4 Douleur idiopathique***

La douleur sans cause clairement identifiée est dite idiopathique. De nombreuses douleurs chroniques existent en l'absence de lésions et de causes psychogènes [2].

## **1.1.4 Types de douleur**

### ***1.1.4.1 Douleur aiguë***

La douleur aiguë est une douleur vive, immédiate, et généralement brève. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme. La douleur a ici un rôle de signal d'alarme. Sa durée d'évolution est inférieure à trois mois [2].

### ***1.1.4.2 Douleur chronique***

La douleur chronique est définie par une durée d'évolution supérieure à trois mois ou six mois selon les auteurs. Par le fait même de sa persistance, une douleur qui était initialement un signal d'alarme peut se modifier et devenir un syndrome à part entière [2].

## **1.1.5 Evaluation de la douleur**

### ***1.1.5.1 Localisation de la douleur***

Le schéma des zones douloureuses ou dessin de la douleur permet de mettre en évidence les zones douloureuses. Le patient doit les indiquer sur le dessin d'un corps humain imprimé. Le dessin de la douleur ne doit être utilisé que pour préciser la topographie et le caractère localisé ou diffus de la douleur. Ces informations peuvent orienter le bilan étiologique [7].

### ***1.1.5.2 Intensité de la douleur***

#### **1.1.5.2.1 Echelle visuelle analogique (EVA)**

La forme classique comporte une ligne horizontale de 100 mm de long. Le patient indique le niveau de sa douleur en traçant un trait (forme papier) ou en déplaçant un curseur le long de cette ligne (réglette mécanique). Les échelles visuelles analogiques permettent théoriquement une infinité de mesures entre les deux extrémités [7].

#### **1.1.5.2.2 Echelle numérique**

L'échelle numérique consiste à demander au patient de donner une note allant de 0 à 10 à sa douleur ressentie. La note 0 correspond à « pas de douleur » tandis que la note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable » [7].

#### **1.1.5.2.3 Echelle verbale simple**

Les échelles verbales simples permettent également d'évaluer l'intensité douloureuse. Elles sont fondées sur le choix d'un adjectif pour définir l'intensité douloureuse. A chaque adjectif correspond un score. La mesure se limite à cinq ou six niveaux [7].

### ***1.1.5.3 Autres dimensions de la douleur***

En dehors de l'intensité, on peut chercher à évaluer de nombreuses autres dimensions concernant les composantes physiques, psychologiques, sociales, comportementales et cognitives de la douleur. Des questionnaires visent à explorer ces dimensions. En fait, la plupart des outils d'évaluation ont été construits pour une évaluation multidimensionnelle du retentissement de la douleur sur le sujet [7].

## **1.1.6 Traitement pharmacologique de la douleur**

### ***1.1.6.1 Les paliers d'analgésiques selon l'OMS***

L'OMS a proposé dans le cadre des douleurs cancéreuses une échelle de décision thérapeutique comportant trois paliers d'analgésiques [2].

Le niveau I correspond aux analgésiques non narcotiques et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le niveau II correspond aux opioïdes mineurs et à leurs associations aux analgésiques non morphiniques : codéine, tramadol.

Le niveau III correspond aux analgésiques opioïdes majeurs : morphine, fentanyl, buprénorphine, hydromorphone.

### ***1.1.6.2 Mécanisme d'action des analgésiques***

#### **1.1.6.2.1 Paracétamol**

Le paracétamol est souvent utilisé contre les maux de tête ou de dents mais il est moins actif contre les douleurs viscérales ou inflammatoires. En dépit de son utilisation répandue, son mécanisme d'action reste encore mal élucidé. Le paracétamol a une action inhibitrice sur la synthèse de prostaglandines mais exerce une faible activité anti-inflammatoire. L'inhibition des cyclooxygénases par le paracétamol se produit seulement dans le cerveau, ce qui explique le peu d'effets indésirables périphériques observés contrairement aux AINS [8].

#### **1.1.6.2.2 Les AINS**

Il s'agit d'une famille hétérogène regroupant des substances capables de diminuer les conséquences de la réaction inflammatoire. Ces médicaments ont un effet antalgique et antipyrétique associé à un effet anti-inflammatoire. Les effets des AINS résultent principalement de l'inhibition de la cyclooxygénase et ainsi de la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition peut être irréversible, avec les salicylés, ou non, avec les autres AINS [9].

#### **1.1.6.2.3 Les opioïdes**

L'effet analgésique des opioïdes est lié à leur affinité pour des récepteurs destinés à fixer les opioïdes endogènes (enképhaline,  $\beta$ -endorphine, dynorphine). Les récepteurs des opioïdes sont présents à la surface des cellules nerveuses. Ils sont présents dans différentes zones du cerveau et dans la moelle épinière, mais aussi dans les plexus nerveux du tractus gastro-intestinal et de la vessie.



Il existe plusieurs types de récepteurs des opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ) par l'intermédiaire desquels sont médiés des effets différents. Tous appartiennent aux récepteurs couplés à une protéine G. La majeure partie des cellules nerveuses réagit aux opioïdes par une hyperpolarisation. L'influx de calcium qui se produit dans la cellule nerveuse au cours d'une excitation est diminué, réduisant de ce fait la libération de neurotransmetteurs excitateurs et la transmission synaptique [1].

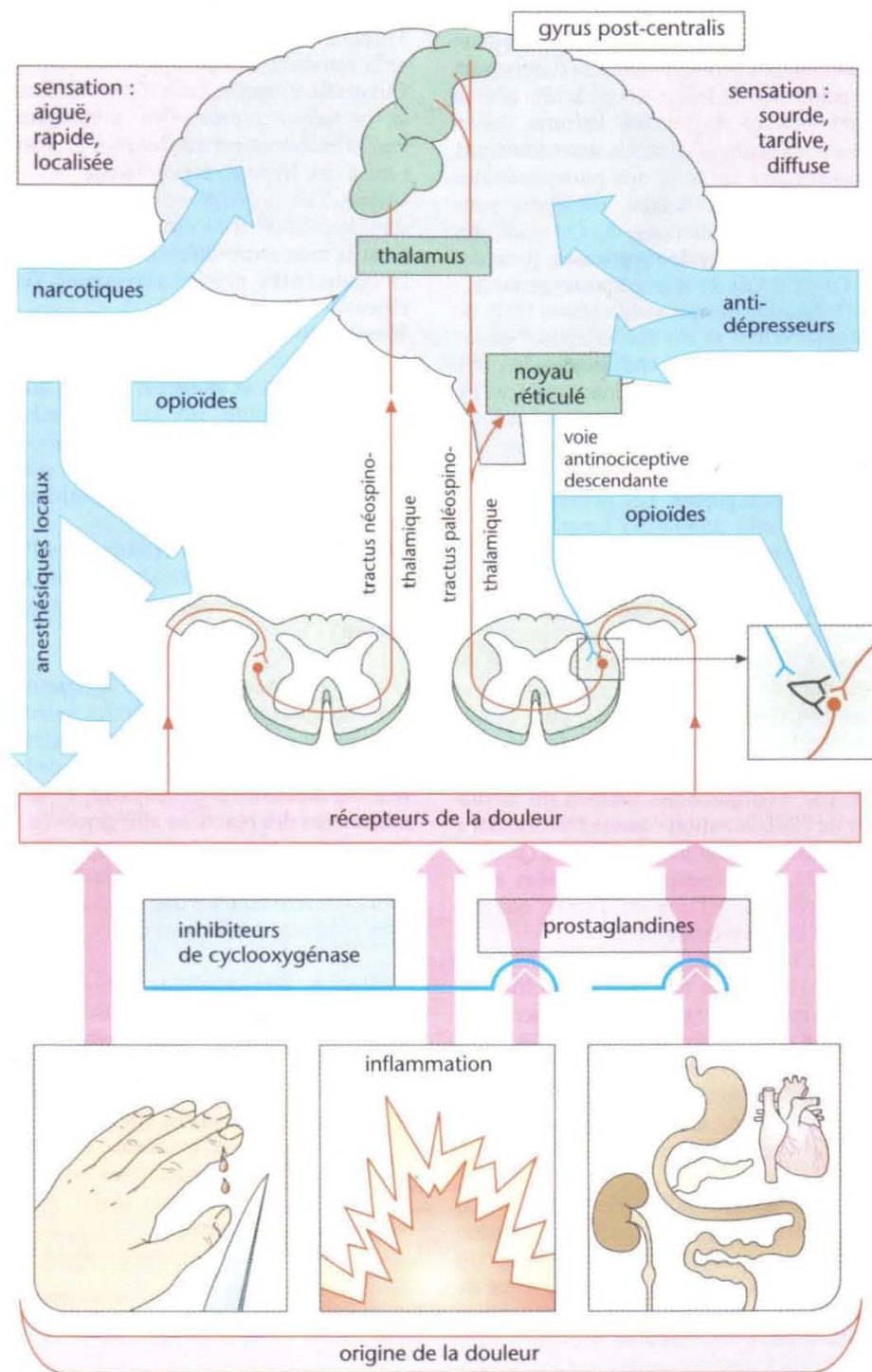


Figure 4 : Analgésiques [1]

## **1.2 L'inflammation**

### **1.2.1 Généralités**

L'inflammation est définie par les signes cardinaux « *rubor et tumor cum calore et dolore* », rougeur et gonflement avec chaleur et douleur, décrit par Celsus dès le premier siècle de notre ère [10]. L'inflammation est la réponse de l'organisme face à une agression. Le rôle de cette réponse inflammatoire est d'éliminer l'agent agresseur et de permettre au plus vite la réparation des tissus. Elle permet donc de maintenir l'intégrité du « soi » [11].

### **1.2.2 Causes de l'inflammation**

Les agressions sont de natures variées. Elles peuvent être traumatiques (coupure, écrasement, entorse, fracture...), chimiques ou physiques (brûlure, gelure, radiations ionisantes...), d'origine infectieuse (infections bactérienne, virale, fongique, parasitaire...), due à des éléments solides endogènes ou exogènes (cristaux d'urate, toxines...) ou encore d'origine allergique [11].

### **1.2.3 Les étapes de la réaction inflammatoire**

Habituellement, l'inflammation est divisée en trois grandes phases que nous allons détailler :

- phase vasculaire
- phase cellulaire
- phase de résolution ou cicatrisation

La phase de latence est la phase qui s'écoule entre l'introduction de l'agent « étranger » et les manifestations de l'inflammation. Ce temps correspond à la reconnaissance de l'agent étranger grâce à des récepteurs. C'est la réaction agent étranger - récepteur qui induit l'activation initiale des systèmes plasmatiques et cellulaires [11].

### 1.2.3.1 Phase vasculaire

La réponse vasculaire comporte une vasoconstriction réflexe très brève suivie d'une vasodilatation durable avec ralentissement du flux sanguin et augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une fuite de liquide plasmatique et donc la formation d'œdèmes. L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes [11].

La brève vasoconstriction de quelques secondes va perturber le mouvement des plaquettes dans la circulation sanguine et entraîner leur activation. La plaquette activée est capable de produire du thromboxane A<sub>2</sub> aux propriétés agrégantes et vasoconstrictrices puissantes (figure 5). Outre son rôle dans l'hémostase primaire, cette phase immédiate vasculaire a aussi pour fonction d'isoler l'agent étranger [12].

De plus, l'activation des facteurs de coagulation en présence de facteurs tissulaires aboutit à la formation de fibrine qui vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes (figure 5). La fibrine est un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles [12].

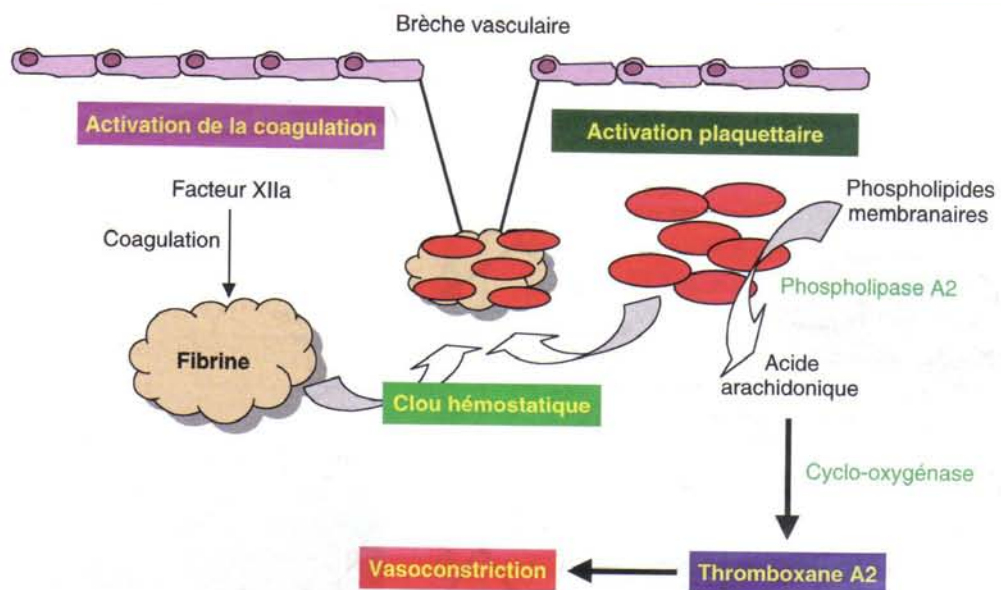
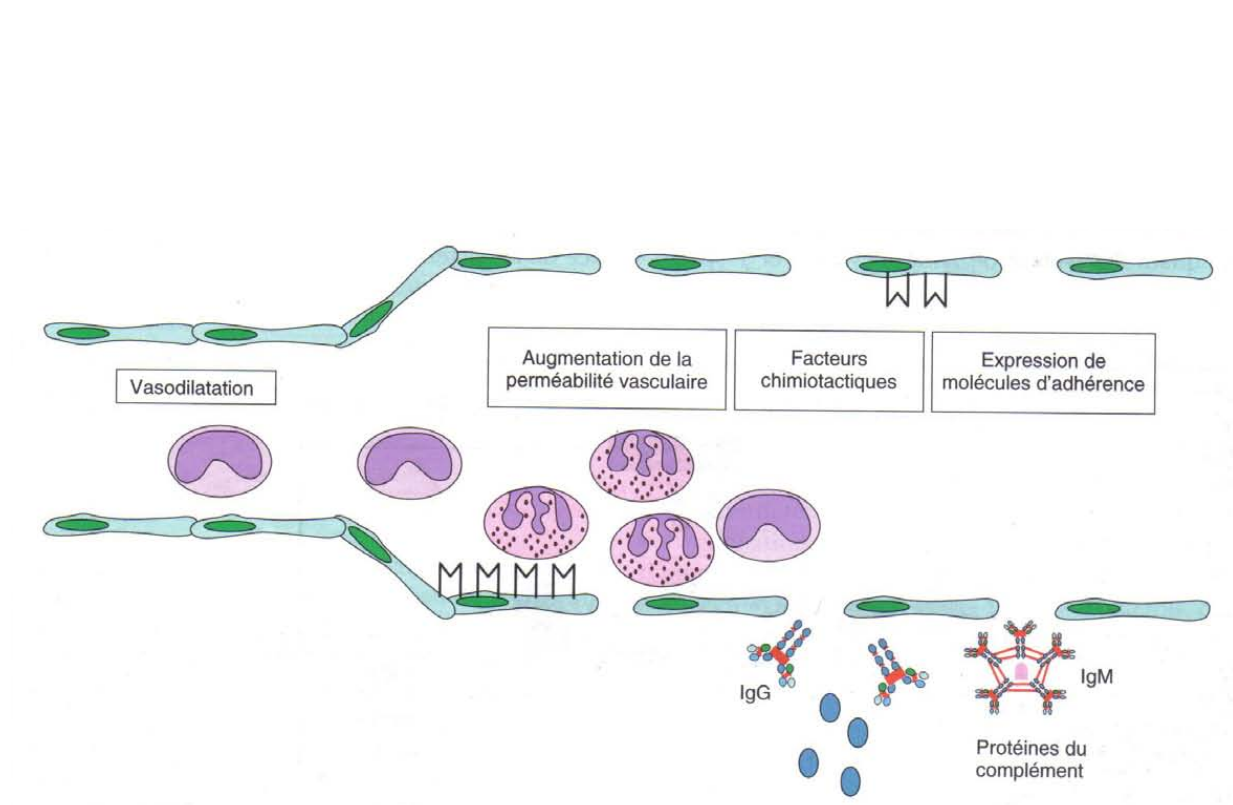


Figure 5 : Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire [12]

Les phénomènes vasculaires dépendent de la libération de médiateurs tels que l’histamine, les eicosanoïdes (prostaglandines), les anaphylatoxines C3a et C5a générées par l’activation du complément. La libération de ces médiateurs induit une vasodilatation avec une modification de la perméabilité vasculaire et une augmentation des fenêtrures intercellulaires permettant l’extravasation des protéines plasmatiques et des cellules vers les tissus [12] (*figure 6*).

Dès le début des phénomènes vasculaires, les polynucléaires et les monocytes quittent la partie centrale du flux sanguin pour gagner la paroi des vaisseaux, c’est la « margination », et y adhèrent, c’est l’ « adhérence ». La diapédèse commence alors : les cellules marginées et adhérentes se frayent un chemin entre les cellules endothéliales (*figure 7, p.20*). Arrivées dans l’espace extravasculaire, elles rejoignent ensuite le foyer inflammatoire grâce au chimiotactisme de diverses molécules telles que les anaphylatoxines C3a et C5a, les leucotriènes et les produits bactériens [10].

L’altération des parois vasculaires va entraîner l’apparition de nouveaux récepteurs des cellules endothéliales comme ELAM-1 (*endothelial leucocyte adhesion molecule-1*) et VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) accentuant les phénomènes d’extravasation et de margination des cellules vers les tissus lésés [10].



**Figure 6 : Modifications précoces de l'endothélium vasculaire au cours de la réponse inflammatoire [12]**

### 1.2.3.2 Phase cellulaire

La réponse cellulaire fait suite à la réponse vasculaire, elle implique surtout les cellules endothéliales et les leucocytes circulants.

La phase cellulaire est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes : les polynucléaires neutrophiles dans un premier temps puis les monocytes. L'accumulation des neutrophiles atteint un maximum à la 4<sup>e</sup> heure et décline rapidement, alors que le nombre de monocytes augmente après la 4<sup>e</sup> heure et atteint son maximum entre 18 et 24 heures [10].

Les polynucléaires circulants qui passent à proximité du foyer inflammatoire sont attirés vers celui-ci par des facteurs chimiotactiques. Les polynucléaires neutrophiles circulants se marginalisent et adhèrent aux cellules endothéliales. Cette adhérence résulte de l'interaction entre sélectines de la surface des cellules endothéliales et certains polysaccharides de la surface des polynucléaires. Cette adhérence est d'abord lâche, on dit que les polynucléaires « roulent » à la surface de l'endothélium. L'adhérence devient ensuite forte et étroite, résultant de la réaction entre les récepteurs des cellules endothéliales VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1, molécules d'adhérence de la famille des immunoglobulines et les intégrines présentes à la surface des polynucléaires. Les polynucléaires s'étalent sur les cellules endothéliales, on dit qu'ils « rampent ». Ils passent ensuite à travers la paroi vasculaire par diapédèse avec l'intervention d'une molécule d'adhérence spécifique : la PECAM (*platelet endothelial cell adhesion molecule*). Les polynucléaires peuvent s'insinuer entre les cellules endothéliales et perforer la membrane basale grâce à la production de sérine-protéases puis pénétrer dans les espaces extravasculaires [10]. La migration du leucocyte dans le tissu conjonctif dépend du gradient de concentration en chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site inflammatoire (*figure 7*).

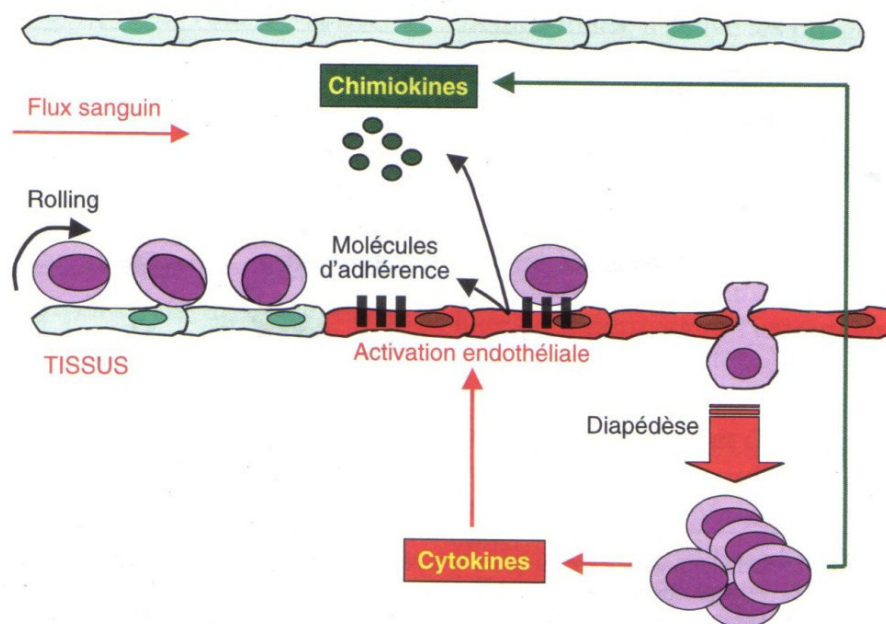
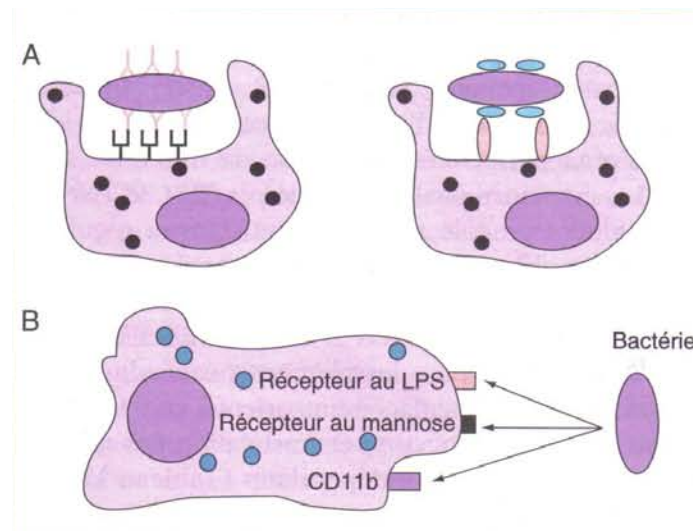


Figure 7 : Migration trans-endothéliale des leucocytes [12]

Une fois présents dans le foyer inflammatoire, les polynucléaires phagocytent les substances étrangères opsonisées ou non. En effet, cette phagocytose peut être directe par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de structures présentes à la surface de la bactérie, ou indirecte après opsonisation par des anticorps et des protéines du complément (*figure 8*). Les substances phagocytées sont englobées dans des vacuoles de phagocytose. Les lysosomes fusionnent avec la vacuole de phagocytose et y déversent leur contenu enzymatique aboutissant à l'hydrolyse enzymatique du contenu des vacuoles et à l'activation du métabolisme cellulaire oxydatif avec production de radicaux libres oxygénés toxiques [10,12].

La deuxième vague cellulaire est constituée de monocytes circulants subissant le même sort que les polynucléaires (chimiotactisme, adhérence). Ils gagnent le foyer inflammatoire attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles où ils se transforment en macrophages. Ceux-ci assurent le nettoyage du foyer inflammatoire en cas d'inflammation aiguë et participe à la poursuite du processus inflammatoire en cas d'inflammation chronique par la production de nombreux médiateurs (cytokines, systèmes du complément, coagulation) [10,11].



**Figure 8 : Rôles des cellules phagocytaires [12]** Ces cellules phagocytent de nombreux pathogènes après leur opsonisation par des anticorps ou des protéines du complément (A) ou directement après interaction avec des récepteurs spécifiques (B).

### 1.2.3.3 Phase de résolution

Le retour à un état physiologique consiste dans un premier temps à la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type IV et V, laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, les fibrocytes puis les fibroblastes vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine [12].

## 1.2.4 Les médiateurs chimiques de l'inflammation

Le déclenchement et la poursuite de l'inflammation, sa diffusion à partir du foyer inflammatoire font appel à des facteurs synthétisés localement ou qui sont présents à l'état de précurseur inactif dans la circulation sanguine.

### 1.2.4.1 Les médiateurs plasmatiques circulants

Les médiateurs circulants ne sont actifs qu'à la suite d'une cascade de réactions qui permet d'en réguler la production.

#### 1.2.4.1.1 Le système de coagulation

L'activation du facteur XII par des éléments solides (cristaux), des composés biologiques (LPS bactérien) et immunologiques (complexes immuns) déclenche la coagulation et aboutit à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine ainsi formée vient consolider le clou hémostatique formé par l'agrégation des plaquettes (*figure 5, p.18*). C'est aussi un puissant agent chimiotactique des polynucléaires neutrophiles. La fibrine intervient aussi dans la perméabilité vasculaire en agissant sur le système des kinines [12] (*figure 9*).

#### 1.2.4.1.2 Le système des kinines

Les kinines proviennent du kininogène activé par la kallibréine, elle-même issue du clivage de la prékallibréine circulante (*figure 9*). Les kinines sont de puissants vasodilatateurs. La bradykinine, produit emblématique de cette famille, est un nonapeptide qui augmente puissamment la perméabilité vasculaire. Elle est responsable de la douleur par interaction avec des récepteurs spécifiques sur les neurones sensoriels et elle agit avec la plasmine en activant la voie alterne du complément, ce qui amplifie la réaction inflammatoire [12].

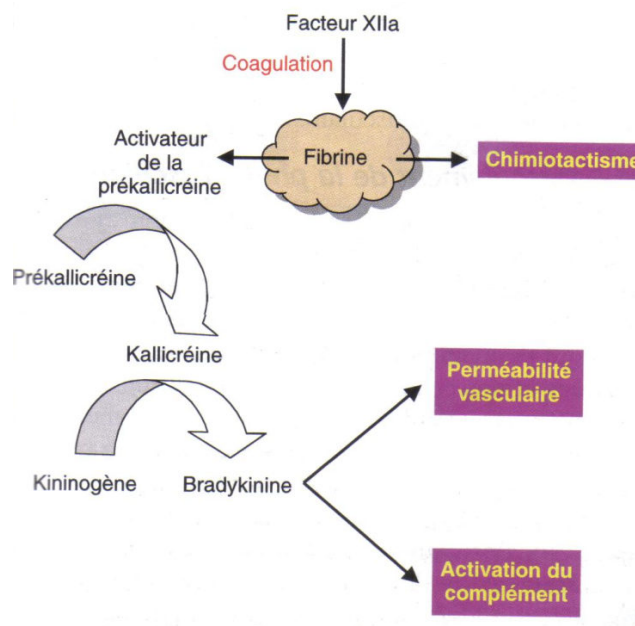


Figure 9 : Activateurs de la voie des kinines [12]

### 1.2.4.1.3 Le système du complément

Le système du complément regroupe un ensemble de protéines sériques dont l'activation s'effectue par des réactions de protéolyse en cascade. Les facteurs sont numérotés (C1, C2, C3...) avec éventuellement une lettre minuscule pour décrire le fragment. Le système est activé par la réaction antigène-anticorps (c'est la « voie classique »), ou par divers composés provenant en particulier de micro-organismes comme les bactéries (c'est la « voie alterne »). Les voies classique et alterne ont toutes les deux la propriété d'activer C3. Le facteur C3a (une « anaphylatoxine ») provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, entraînant la libération d'histamine et donc l'augmentation de la perméabilité vasculaire (figure 10). Le facteur C3b (une « opsonine ») adhère aux bactéries et permet leur phagocytose par les cellules phagocytaires pourvues des récepteurs correspondants [12].

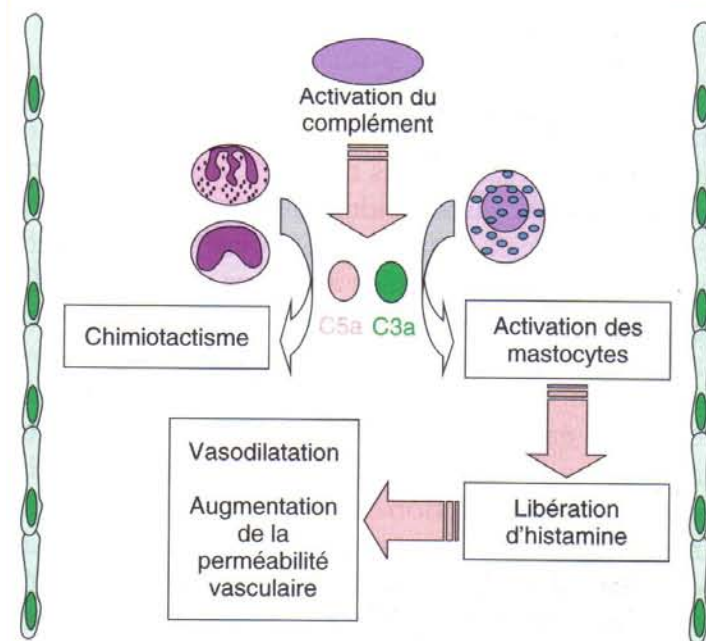


Figure 10 : Rôle des anaphylatoxines C3a et C5a au cours de la réponse inflammatoire [12]

### 1.2.4.2 Les facteurs d'origine locale

#### 1.2.4.2.1 Les dérivés de l'acide arachidonique

La phospholipase A<sub>2</sub> favorise la formation d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclooxygénase à la synthèse des prostaglandines, et par la voie de la 5-lipoxygénase aux leucotriènes (figure 11, p.24). La phospholipase A<sub>2</sub> peut être stimulée par l'histamine, la sérotonine et la bradykinine et inhibée par les glucocorticoïdes et l'adrénaline [3,12].



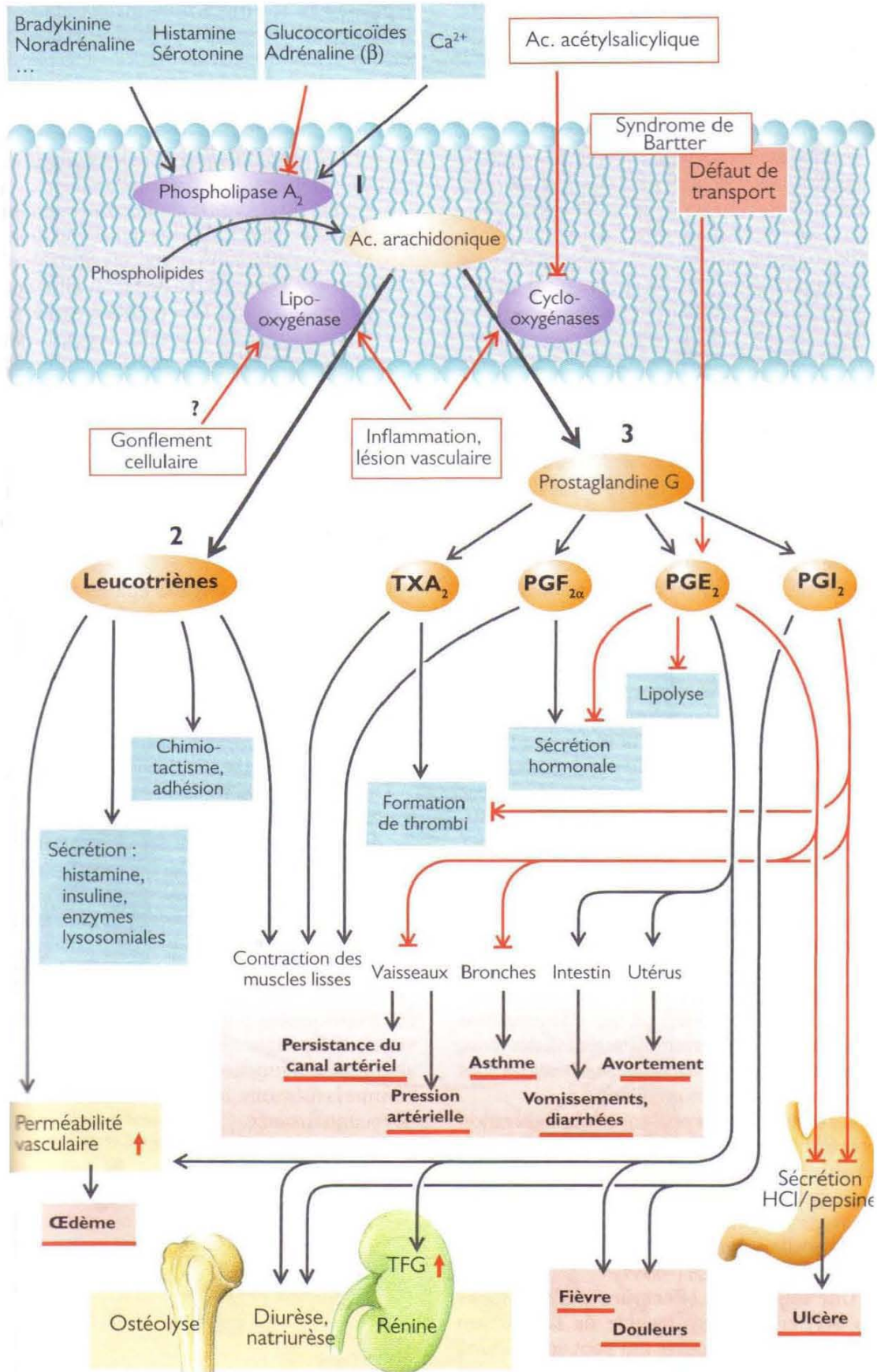


Figure 11 : Les dérivés de l'acide arachidonique et leurs effets [3]

### 1.2.4.2.1.1 La voie de la cyclooxygénase

Les prostaglandines (PGE2, PGF2 $\alpha$ , PGD2, PGI2 et TxA2) sont des agents vasodilatateurs et algogènes qui contribuent à l'érythème, à l'œdème, à la douleur et à la fièvre. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (COX).

Il existe au moins deux isoenzymes des cyclooxygénases : COX-1 et COX-2. L'isoenzyme COX-1 est présente de façon durable dans de nombreux tissus. Elle aboutit par exemple à la production de thromboxane A2 (TxA2) par les plaquettes, de prostacycline (PGI2) par les cellules endothéliales et la muqueuse gastrique et de prostaglandine E2 (PGE2) par le rein. Ces prostaglandines ont un effet protecteur dans les conditions physiologiques de production. La COX-2 est une enzyme inducible lors des réactions inflammatoires. Elle est présente dans les monocytes/macrophages, synoviocytes, chondrocytes articulaires, fibroblastes dermiques, cellules endothéliales, cellules mésangiales rénales, cellules épithéliales trachéales si ces cellules sont activées [13]. Sa synthèse est induite dans diverses situations physiopathologiques, par exemple sous l'action de médiateurs de l'inflammation comme l'interleukine-1 (IL-1) ou le TNF- $\alpha$  [1]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les deux COX, ce qui explique leur action anti-inflammatoire et leurs effets secondaires (figure 12).

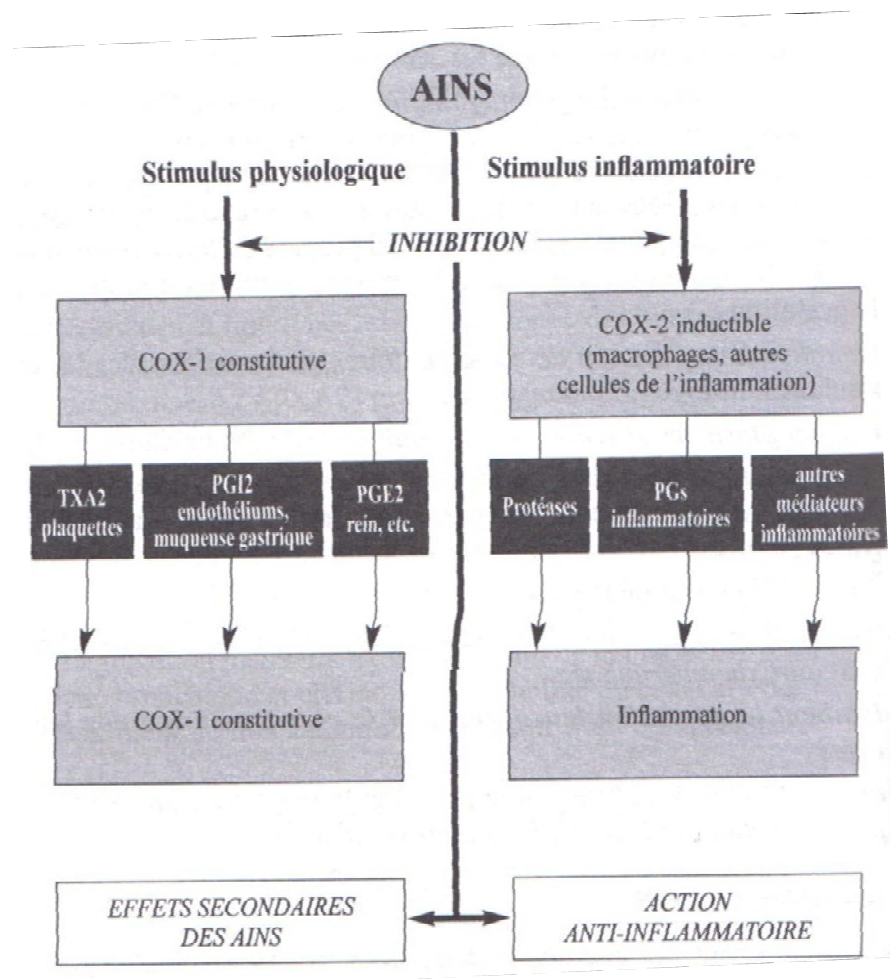


Figure 12 : Les deux cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) [13]

#### **1.2.4.2.1.2 La voie de la lipoxygénase**

Les dérivés de la lipoxygénase comme les leucotriènes (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> et LTD<sub>4</sub>) ont une forte activité chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles [12].

La distribution de la 5-lipoxygénase (5-LO) est limitée à certaines cellules d'origine médullaire telles que les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, monocytes-macrophages, mastocytes et lymphocyte B. Lorsque ces cellules sont activées, la 5-LO s'associe fermement à la membrane où elle entre en contact avec son substrat, l'acide arachidonique [10].

#### **1.2.4.2.2 Le PAF-acéther**

Le PAF-acéther (*platelet activating factor*) est un phospholipide membranaire produit par les polynucléaires, les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales. Tout en étant le plus puissant des agrégants plaquettaire connus, il a aussi une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles. Il active les phagocytes et les cellules endothéliales [12]. Une partie des effets du PAF est médiée par sa puissante activation de la phospholipase A<sub>2</sub> et par la production amplifiée d'eicosanoïdes [10].

#### **1.2.4.2.3 Les cytokines et chimiokines**

Le recrutement de cellules phagocytaires et de molécules effectrices sur le site de l'infection est assuré par la sécrétion de cytokines et de chimiokines par les cellules de l'immunité.

Les cytokines sont des petites molécules sécrétées par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes et les macrophages (*figure 13, p.27*). Elles jouent un rôle dans la communication intercellulaire et ont de nombreux effets. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-6) jouent un rôle prépondérant dans la régulation des cellules phagocytaires. Elles interviennent en particulier dans les phénomènes d'adhérence à l'endothélium, de déplacement orienté vers le site de l'agression, de phagocytose et d'activation des systèmes lytiques [12].

Les chimiokines sont des petits peptides apparentés aux cytokines qui ont toutes la propriété d'être chimiotactiques pour les leucocytes. Elles permettent le recrutement des monocytes et des polynucléaires du sang vers le site de l'infection. Certaines chimiokines participent aussi au développement des lymphocytes et à l'angiogenèse [12].

Cytokines	Effets Locaux	Effets systémiques
IL-1	Activation endothéliale Activation lymphocytaire Destruction tissulaire	Fièvre Production d'IL-6
IL-8	Chimiotactisme et activation des polynucléaires neutrophiles	
TNF- $\alpha$	Activation endothéliale Activation lymphocytaire Augmentation de la perméabilité vasculaire	Fièvre Asthénie Anorexie
IL-6	Activation lymphocytaire Production d'anticorps	Fièvre Production des protéines de la phase aiguë
IL-12	Activation des cellules NK Activation des lymphocytes Th1	

**Figure 13 : Cytokines produites par les macrophages activés [12]**

#### **1.2.4.2.3.1 L'IL-1**

L'IL-1 est un médiateur polypeptidique produit par un grand nombre de cellules, principalement les macrophages, les kératinocytes, les fibroblastes et les lymphocytes B. Contrairement à la plupart des autres cytokines, l'IL-1 peut être stockée dans la cellule. Son action peut donc être immédiate. L'IL-1 joue un rôle essentiel dans l'induction de la réponse immune non spécifique et dans l'induction de la réponse immune spécifique. L'IL-1 agit sur le système nerveux central, induisant fièvre, somnolence et anorexie, sur les hépatocytes, entraînant la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et sur les ostéoclastes entraînant une augmentation de la résorption osseuse. Si la production d'IL-1 est parfois spontanée, la plupart du temps elle est stimulée par les micro-organismes, les virus, les particules (microcristaux), ou les lésions cellulaires [12].

#### **1.2.4.2.3.2 Le TNF- $\alpha$**

Le TNF- $\alpha$  est produit par les monocytes et les macrophages sous l'influence de différents stimuli (produits bactériens, viraux). Le TNF- $\alpha$  est la première cytokine libérée lors de la réaction inflammatoire et il stimule lui-même la synthèse d'IL-1 et d'IL-6. Il possède la plupart des propriétés pro-inflammatoires de l'IL-1, ainsi qu'une activité anti-tumorale, antivirale et antiparasitaire. Son effet pyrogène peut s'exercer soit de façon directe, soit par l'intermédiaire de l'IL-1. Il a une activité pro-coagulante et induit la sécrétion de leucotriènes et de PAF. Le TNF- $\alpha$  agit sur les cellules endothéliales ; il augmente le flux sanguin, la perméabilité vasculaire aux fluides, aux protéines et aux cellules, et conduit à la fixation des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium [12].

#### **1.2.4.2.3.3 L'IL-6**

L'IL-6, comme l'IL-1, est produite par de nombreuses cellules (épithéliales, endothéliales, monocytes, macrophages, kératinocytes, mastocytes, cellules gliales) sous l'effet de différents stimuli. Au cours de l'inflammation, l'IL-6 agit comme un pyrogène endogène, à l'image de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$ . Il est aussi le principal inducteur des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes, en synergie avec l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ . L'IL-6 est aussi produite par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et agit sur la maturation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps lors de la mise en place de la réponse immune adaptative spécifique [12].

#### **1.2.4.2.3.4 Autres cytokines**

D'autres cytokines comme l'IL-2, l'IL-4, l'IL-3, l'IFN- $\gamma$  et les CSF (*colony stimulating factor*) interviennent dans les phénomènes inflammatoires, mais leurs actions sont plus restreintes et moins bien définies *in vivo*. Une de leurs fonctions est d'augmenter le pool de granulocytes [12].

#### **1.2.4.2.4 Les molécules d'adhérence**

Les cellules du foyer inflammatoire sont concentrées à l'endroit précis de l'organisme où l'agression a eu lieu. Ce ciblage est le résultat d'interactions complexes de molécules d'adhérence et de leurs ligands cellulaires qui, par exemple, augmentent ou diminuent l'adhérence pour retenir les cellules sanguines qui portent le ligand correspondant.

Les mécanismes de la diapédèse des leucocytes reposent sur l'expression de plusieurs types de molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales vasculaires et des leucocytes :

- Les sélectines (L, E et P) sont responsables d'une interaction cellulaire transitoire, entraînant le roulement des leucocytes sur la paroi vasculaire.
- Les intégrines  $\beta$ 2 leucocytaires, activées par un ensemble de molécules pro-adhérentes (agents chimiotactiques, chimiokines), assurent l'adhérence ferme des leucocytes en interagissant avec leurs contre-récepteurs endothéliaux ICAM-1 et VCAM-1 dont l'expression est sous le contrôle de cytokines inflammatoires.
- La migration transendothéliale, dirigée selon un gradient chimiotactique, paraît alors dépendre des molécules PECAM-1 exprimées à la surface des leucocytes et au niveau des jonctions endothéliales.
- Enfin, la rétention tissulaire des leucocytes est assurée par interaction de leurs intégrines (principalement  $\beta$ 1) avec les protéines de la matrice extracellulaire ou avec des cellules résidentes des tissus [10].

## 1.2.5 Les voies de signalisation intracellulaires

### 1.2.5.1 Les facteurs de transcription

Les facteurs de transcription sont des protéines régulatrices qui se fixent sur des séquences d'ADN spécifiques afin d'activer ou d'inhiber la transcription de gènes.

#### 1.2.5.1.1 Le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B

Le facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) est un facteur de transcription présent dans la plupart des cellules de l'organisme. NF- $\kappa$ B régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et immunes. Il est à l'origine de la production de cytokines, chimiokines, d'enzymes générant des médiateurs de l'inflammation et des molécules adhésives jouant un rôle clé dans le recrutement initial des leucocytes au niveau des sites inflammatoires. Les produits des gènes régulés par NF- $\kappa$ B sont aussi des activateurs de NF- $\kappa$ B. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) activent et sont activées par NF- $\kappa$ B, à l'origine d'une boucle d'amplification perpétuant la réponse inflammatoire locale.

Dans les cellules non stimulées, NF- $\kappa$ B sous forme inactive est situé dans le cytoplasme. Il est constitué d'un hétérodimère, composé de deux sous-unités, p50 et p65, complexé à des protéines inhibitrices appelées I $\kappa$ B, empêchant l'entrée du NF- $\kappa$ B dans le noyau. Dans les cellules activées, la mise en jeu de kinases spécifiques aboutit à la phosphorylation d'I $\kappa$ B et à sa dégradation par le protéasome. La dégradation de l'inhibiteur I $\kappa$ B conduit à la libération de NF- $\kappa$ B sous forme active. NF- $\kappa$ B migre alors dans le noyau, se fixe sur l'ADN au niveau d'une séquence décarnérique connue et peut ainsi augmenter l'expression de gènes spécifiques (*figure 14, p.30*). De nombreuses substances sont des activateurs du NF- $\kappa$ B : cytokines, virus, oxydants et les activateurs de la protéine kinase C. Tous ces stimuli agissent par l'intermédiaire de protéines kinases qui phosphorylent I $\kappa$ B [14].

NF- $\kappa$ B ouvre ainsi un nouveau champ d'application pour des molécules anti-inflammatoires. Les glucocorticoïdes sont des inhibiteurs efficaces du NF- $\kappa$ B. Dans le cytoplasme, les glucocorticoïdes se fixent à leurs récepteurs et migrent dans le noyau. Les complexes corticoïdes-récepteurs se fixent à l'hétérodimère p50-p65 du NF- $\kappa$ B, bloquant ainsi son activation. Les antioxydants, les vitamines C et E, l'acétylcystéine, l'aspirine, les sels d'or et l'IL-10 bloquent la fixation de NF- $\kappa$ B sur l'ADN ou favorisent la production d'I $\kappa$ B [15].

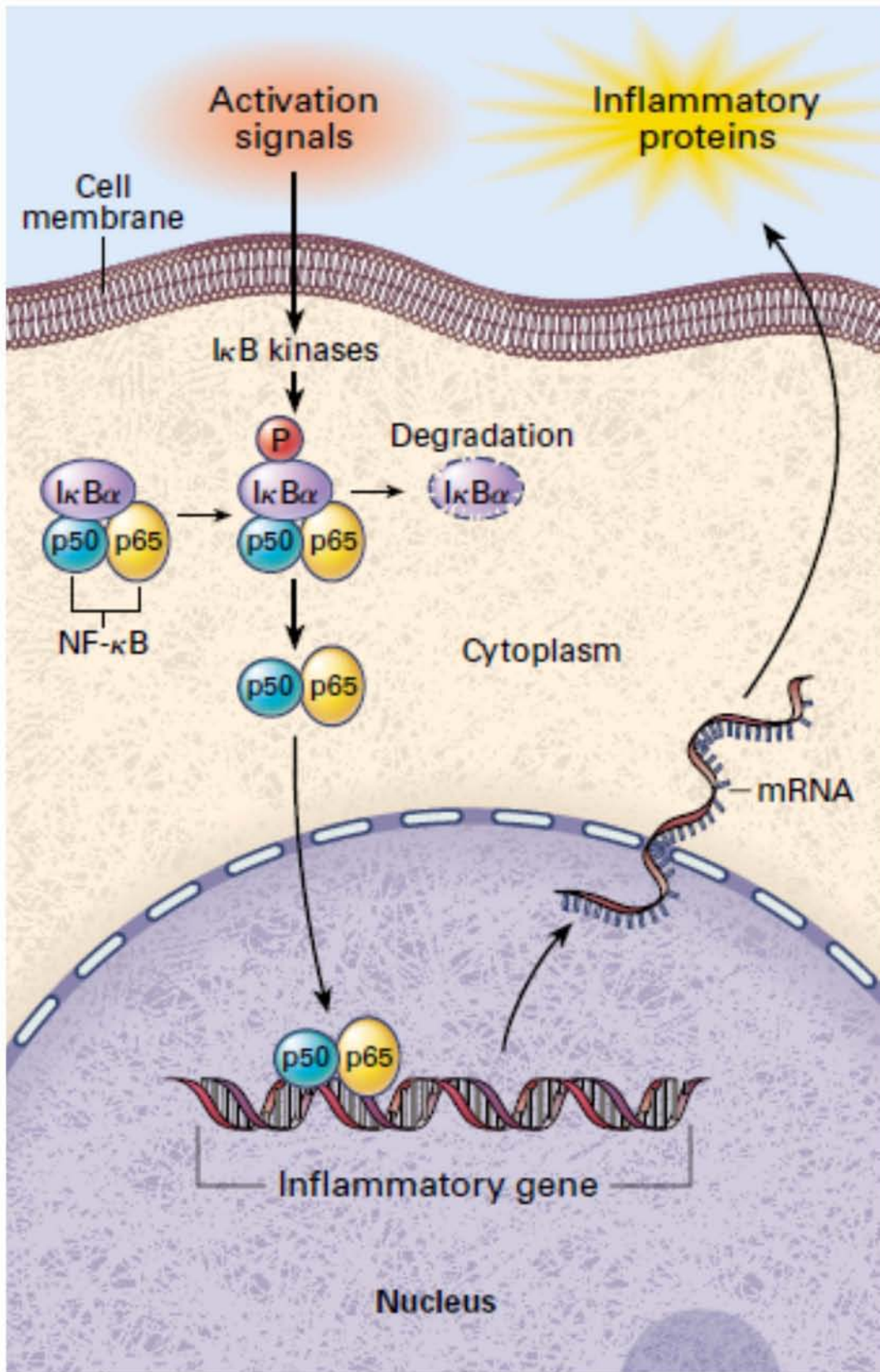


Figure 14 : Activation de NF- $\kappa$ B [14]

### 1.2.5.1.2 Le facteur AP-1

Le facteur de transcription AP-1 est formé d'un dimère constitué par les sous-unités Fos et Jun. Le facteur AP-1 régule l'activité de l'interleukine-2 (IL-2), de l'interleukine-3 (IL-3) et du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) et des métalloprotéinases (MMP).

Les glucocorticoïdes sont également des inhibiteurs du facteur AP-1. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec la sous-unité Jun du facteur AP-1, inhibant ainsi l'activité transcriptionnelle de ce dernier.

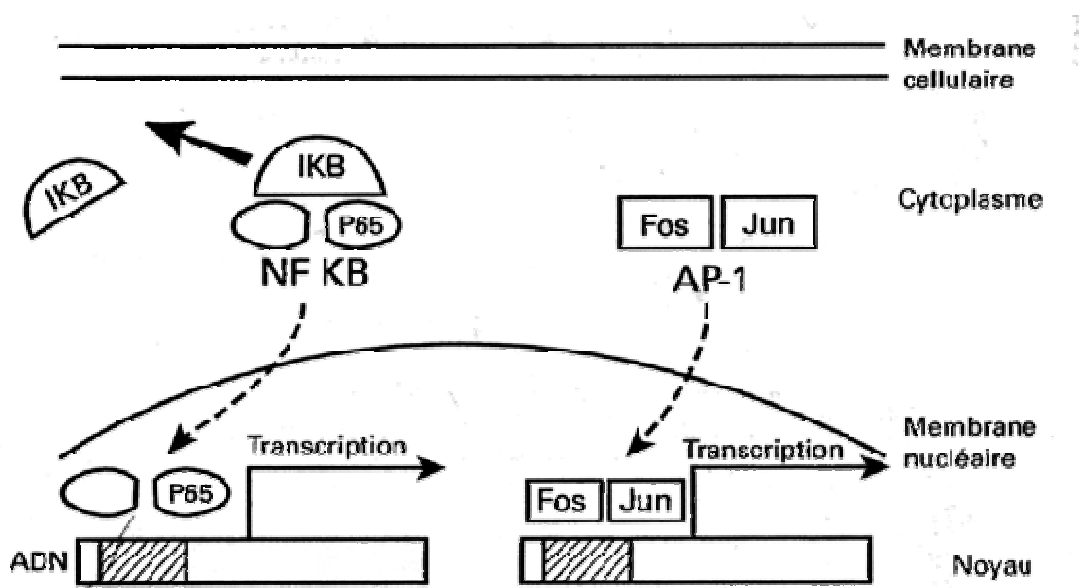


Figure 15 : Activité transcriptionnelle des facteurs NF- $\kappa$ B et AP-1



### **1.2.5.2 Les MAP-kinases**

L'activation de molécules intracellulaires, y compris les facteurs de transcription nucléaires, dépend d'une série de phosphorylations successives dépendant chacune de MAPK (*mitogen activated proteine kinases*).

L'activité MAPK résulte de la mise en route d'une cascade de phosphorylation à trois étages : une MAPK est activée par la phosphorylation de résidus serine et tyrosine par une MAPKkinase (MKK ou MAP2 K) ; la kinase activant MAP2 K est alors une MAP3 K. Les MAP3 K sont activées par des mécanismes variés, en réponse à l'engagement des récepteurs de surface. Dans l'ordre, sont successivement activés : récepteur de surface, puis MAP3 K, puis MAP2 K puis MAPK [16].

Les trois cascades les plus communes sont :

- ERK (*extracellular regulating kinase*) : certains travaux suggèrent son rôle dans la stabilisation de l'ARNm du TNF- $\alpha$  ; des inhibiteurs de NF- $\kappa$ B pourraient aussi inhiber ERK
- JNK (*c-Jun-N-terminal kinase*): cette cascade est clairement impliquée dans l'inflammation articulaire
- P38 MAPK : joue un rôle majeur dans l'inflammation, entre autre en permettant l'initiation de la translocation des ARNm du TNF- $\alpha$  ou en agissant aussi sur l'activation des gènes de l'IL-1 [16].

## 1.2.6 Les formes cliniques de l'inflammation

### 1.2.6.1 L'inflammation aiguë

L'inflammation est dite « aiguë » quand elle aboutit à l'élimination de l'agent déclenchant suivie par le nettoyage du foyer inflammatoire par les macrophages, l'arrêt de l'afflux des phagocytes circulants, la mort par apoptose des cellules présentes dans le foyer inflammatoire devenues inutiles et le retour à l'état initial sans aucune séquelle fonctionnelle ni anatomique [11].

### 1.2.6.2 L'inflammation chronique

Caractérisée par une évolution prolongée pouvant s'étaler sur des mois voire des années, l'inflammation chronique est définie par une durée supérieure à six semaines [12].

La cause de la chronicité n'est pas toujours évidente. Dans beaucoup de cas, elle est liée à l'incapacité de l'organisme à éliminer la substance déclenchante (poussière de silice ou d'amiantes : silicose et asbestose) [11].

L'inflammation chronique se caractérise par l'existence de certains phénomènes spécifiques :

- Les réponses vasculaires et cellulaires, au lieu de se succéder dans le temps comme c'est le cas pour l'inflammation aiguë, sont intriquées de telle sorte qu'on ne parle plus de phases mais de composantes vasculaires et cellulaires.
- L'afflux cellulaire dans le foyer inflammatoire s'organise peu à peu en infiltrat dense, comportant à la fois polynucléaires, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes, plasmocytes.
- On observe une altération durable de la structure des vaisseaux : hypertrophie des cellules endothéliales et des fibres musculaires lisses, infiltration leucocytaire.
- Les phénomènes de remaniement tissulaire sont toujours importants, comportant à la fois des phénomènes de destruction, des phénomènes d'angiogenèse et des phénomènes de réparation, de cicatrisation et de remplacement des tissus détruits. Mais le tissu fibreux cicatriciel ne saurait véritablement remplacer les tissus détruits, car il n'en a pas les propriétés anatomiques et fonctionnelles [11,12].

## 1.2.7 Thérapeutiques de l'inflammation

### 1.2.7.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Mécanisme d'action

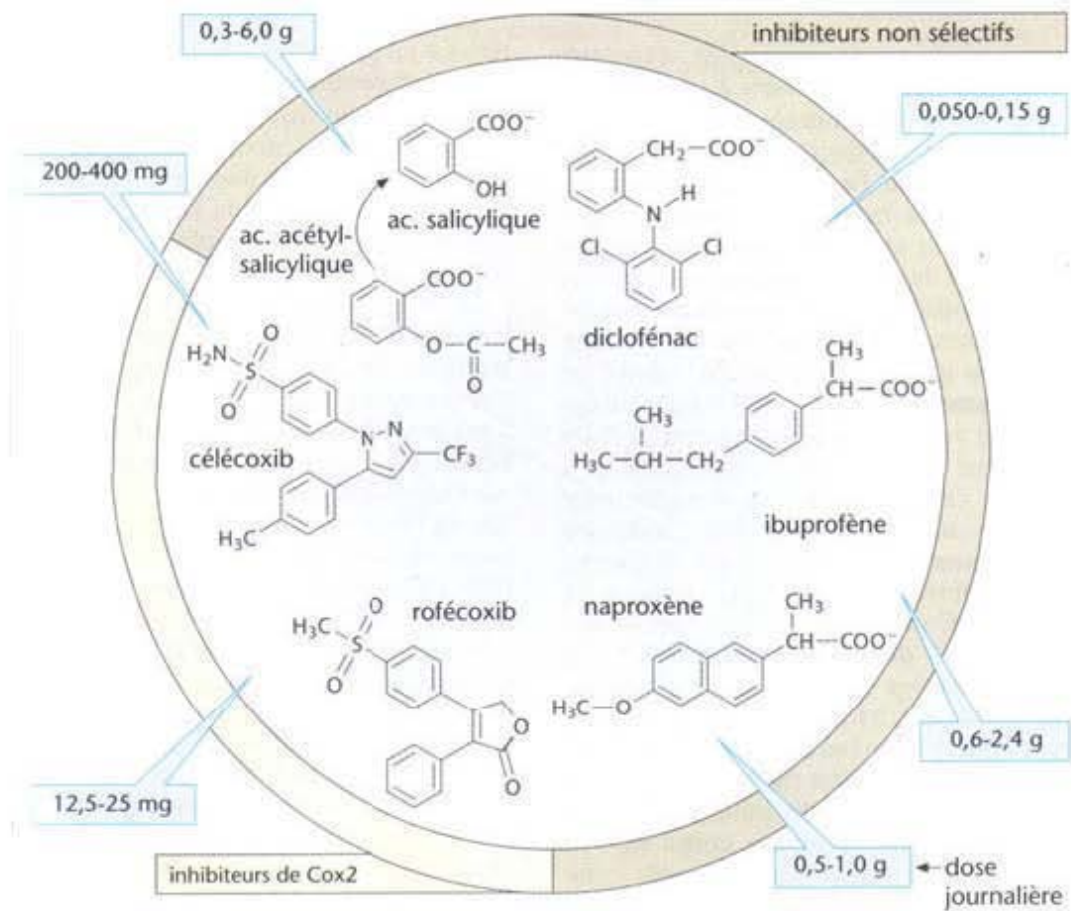
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent sur la phase initiale de l'inflammation, ils inhibent la cyclooxygénase et par conséquent la synthèse des prostaglandines qui jouent un rôle pro-inflammatoire. De cette inhibition enzymatique découlent des conséquences bénéfiques ou indésirables qui dépendent en partie de l'état du malade. Les effets utiles en thérapeutique sont les effets anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. Les AINS présentent comme effet indésirable un risque d'ulcère à l'estomac par inhibition de la synthèse des autres prostaglandines qui protègent la muqueuse gastrique. Gastralgies, ulcérations gastroduodénales et saignements digestifs sont attribués essentiellement à l'inhibition des cyclooxygénases de type I. Les AINS inhibant sélectivement la COX-2 ont une action anti-inflammatoire et antalgique à peu près identique, aux posologies conseillées, à celle des AINS non sélectifs mais entraînent moins de troubles digestifs [13].

On distingue sur le plan biochimique plusieurs familles d'AINS : les dérivés salicylés (l'aspirine), les pyrazolés (phénylbutazone), les propioniques (ibuprofène, kétoprofène), les oxicams (le piroxicam), les indoliques (indométacine), les fénamates (acide niflumique) [9]. Bien que constituant un groupe chimiquement hétérogène, les AINS ont souvent les mêmes effets indésirables.

- Effets indésirables des AINS (*figure 16, p.35*)

Les effets indésirables digestifs sont les plus fréquents (15 à 25 %) : épigastralgie, pyrosis sont les manifestations les plus fréquentes et les moins graves ; gastrites, ulcérations superficielles ou ulcères duodénaux sont plus rares (2 % des cas) [13]. Les complications cutanéomuqueuses sont les deuxièmes complications par ordre de fréquence (5 à 29 %) [13]. Elles sont variées et non spécifiques. Les manifestations mineures se traduisent par une urticaire, un prurit, une éruption maculo-papuleuse et morbilliforme. Des dermatoses bulleuses graves mais exceptionnelles peuvent survenir en particulier avec la phénylbutazone et les oxicams. Les troubles de l'hémostase sont surtout le fait de l'aspirine [13]. Les complications rénales peuvent revêtir plusieurs aspects, de mécanismes différents. L'insuffisance rénale fonctionnelle est liée à une chute des prostaglandines intra-rénales. Parmi les autres effets secondaires, on observe la formation d'œdèmes par rétention hydrosodée et une élévation de la pression artérielle [1,13]. Chez les patients sensibilisés, des crises d'asthme peuvent se produire, probablement par suite d'une diminution des prostaglandines bronchodilatatrices et d'une production accrue de leucotriènes [1].

## A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)



## B. Effets indésirables des AINS

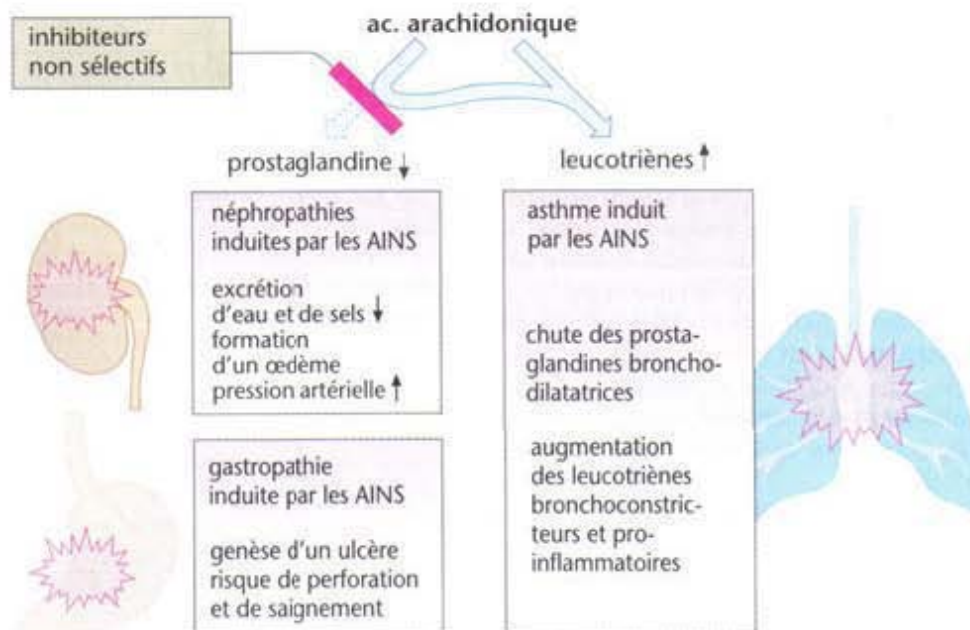


Figure 16 : Les AINS et leurs effets indésirables [1]

### **1.2.7.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des dérivés synthétiques de la cortisone qui sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immunomodulatrices et anti-allergiques. Empêchant l'activation de la phospholipase A<sub>2</sub>, ils bloquent à la fois la voie des prostaglandines et celles des leucotriènes [11].

- Mécanisme d'action (*figure 17, p.37*)

Les glucocorticoïdes sont véhiculés par les protéines de transport que sont la transcortine et l'albumine. Ils traversent les membranes cellulaires par diffusion. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Après fixation du glucocorticoïde, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques appelées GRE (*glucocorticoid response element*), intervenant ainsi dans la régulation (activation ou inhibition) de la transcription des gènes cibles. C'est ainsi que sera stimulée la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui inhibe la phospholipase A<sub>2</sub>, réduisant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et donc la formation des médiateurs de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes [1]. Le complexe glucocorticoïde-récepteur agit également en inhibant l'action de certaines protéines nucléaires transactivatrices : NF-κB et AP-1 en particulier. C'est par ce dernier mécanisme que les glucocorticoïdes inhiberaient la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF-α ou interféron-γ [13].

- Effets indésirables (*figure 18, p.38*)

Lors d'une administration brève, les glucocorticoïdes ne présentent pratiquement aucun effet secondaire. Au cours d'une administration à long terme, ils entraînent des altérations qui sont proches de celles observées dans le syndrome de Cushing.

Les conséquences découlant des propriétés anti-inflammatoires sont une tendance à l'infection et une altération des processus de cicatrisation. L'activité glucocorticoïde exagérée entraîne une augmentation de la néoglucogenèse et de la libération de glucose. Sous l'action de l'insuline, le glucose est transformé en triglycérides (dépôt adipeux : visage lunaire et épaissement du tronc), et en cas d'augmentation insuffisante de la sécrétion d'insuline, on observe un « diabète stéroïdien ». D'autre part, l'activité glucocorticoïde provoque une dégradation accrue des protéines avec atrophie des muscles squelettiques, ostéoporose, trouble de la croissance chez l'enfant, atrophie cutanée. Les conséquences de l'activité minéralo-corticoïde du cortisol sont la rétention d'eau et de sodium, l'augmentation de la pression artérielle, la formation d'œdèmes, et la perte de potassium avec risque d'hypokaliémie [1].

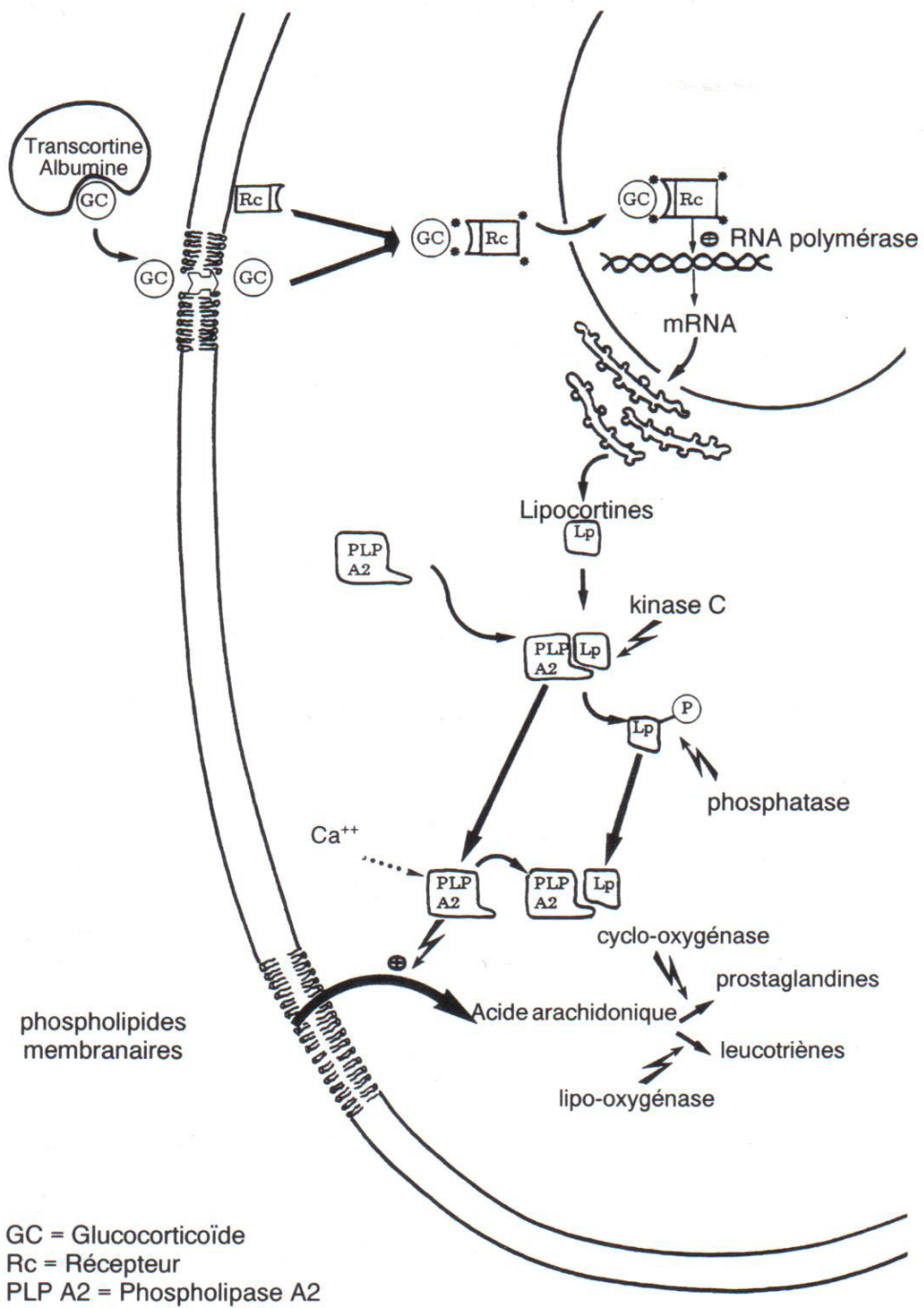


Figure 17 : Mode d'action cellulaire des glucocorticoïdes [9]

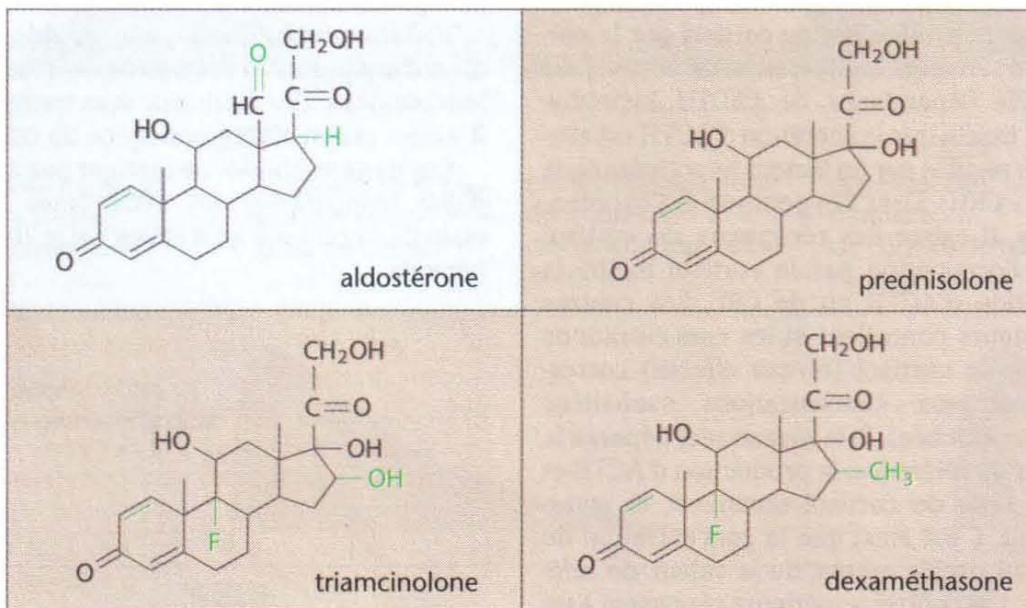
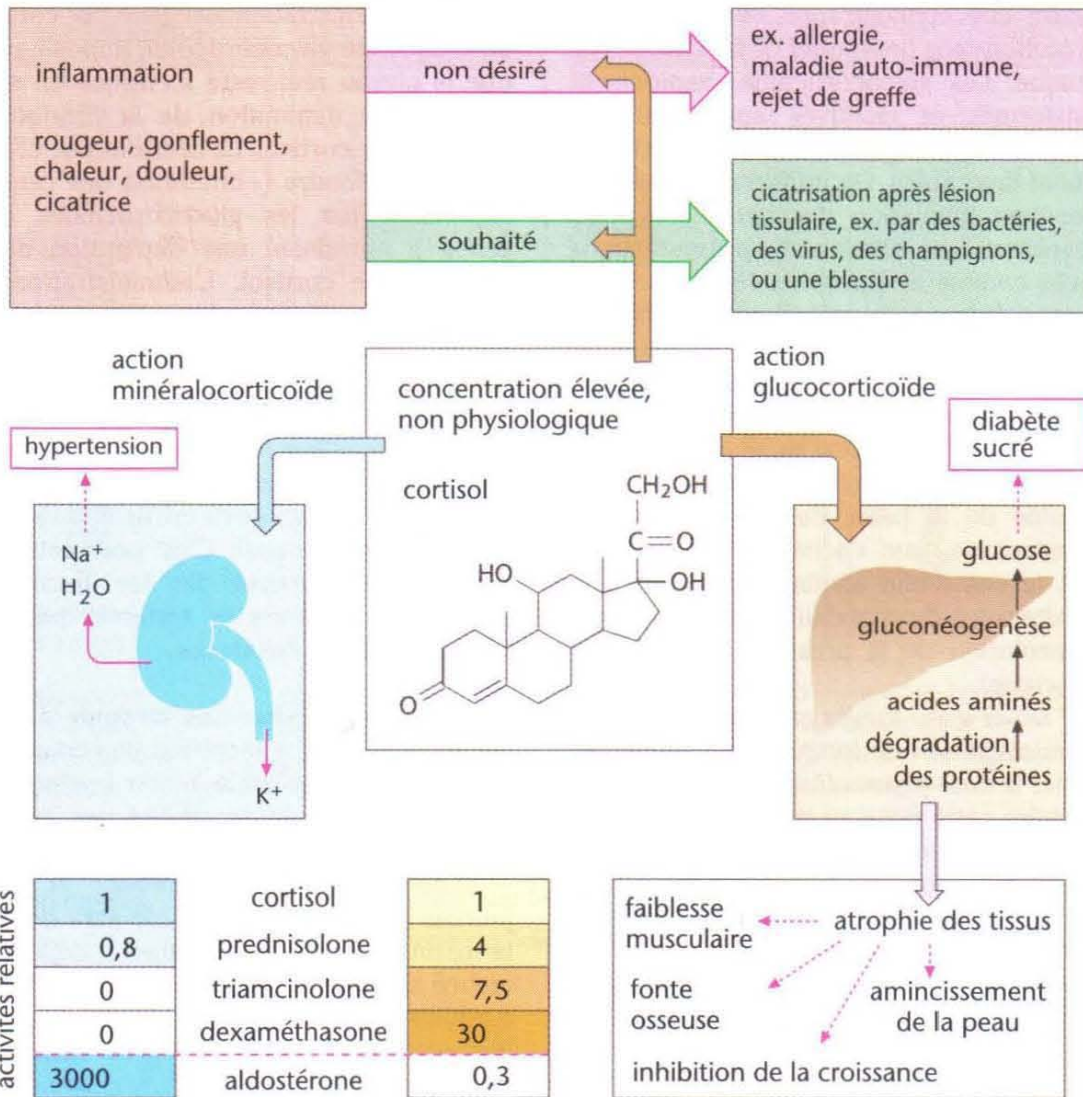


Figure 18 : Effets indésirables des glucocorticoïdes [1]

### 1.2.7.3 Les anti-inflammatoires d'action lente

Parfois appelés « anti-inflammatoires spécifiques d'action lente » ou « médicaments antirhumatismaux d'action lente », il s'agit de substances utilisées comme traitement de fond de certains rhumatismes inflammatoires chroniques et principalement de la polyarthrite rhumatoïde. La cible de ces médicaments n'est pas toujours connue comme l'hydroxychloroquine (Plaquenil<sup>®</sup>), la sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>), certains dérivés thiolés comme la D-pénicillamine (Trovolol<sup>®</sup>) et les sels d'or dont l'aurothiopropanolsulfonate (Allochrysine<sup>®</sup>). Ces traitements ont en commun un délai d'action long (en moyenne de 3 mois), et une tolérance médiocre justifiant une surveillance très régulière [9,11].

### 1.2.7.4 Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés dans les maladies inflammatoires où l'activité immunitaire est supposée excessive ou inappropriée comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde. Nombre de ces thérapeutiques qui interfèrent avec la croissance cellulaire sont des antimétabolites qui ont d'abord été utilisés dans des affections malignes. Citons parmi elles le méthotrexate, l'azathioprine et la ciclosporine [9,11].

### 1.2.7.5 Les biothérapies

Les traitements biologiques, ou biothérapies, sont des traitements récents qui ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires, dont certains rhumatismes. Ce sont des médicaments qui ciblent spécifiquement les molécules responsables de l'inflammation. Il existe plusieurs types de biothérapie, les plus répandus étant les médicaments « anti-TNF-alpha ». Deux autres biothérapies fonctionnant différemment peuvent aussi être utilisées, notamment dans la polyarthrite. Il s'agit du rituximab (Mabthera<sup>®</sup>) et de l'abatacept (Orencia<sup>®</sup>). Ces biothérapies ont chacune une cible moléculaire spécifique : la molécule CD20 des lymphocytes B pour le rituximab et la molécule CTLA4 des lymphocytes T pour l'abatacept (*figure 19*). Parmi les effets indésirables imputables à ces biothérapies, le risque infectieux est le plus fréquent [11,17].

Mode d'action	DCI	Nom commercial	Posologie et mode d'administration
Anticorps monoclonal chimérique anti-TNF $\alpha$	Infliximab	Rémicade <sup>®</sup>	Perfusion intraveineuse de 3 à 7,5 mg/kg à j0, j15, j45 puis tous les 2 mois
Anticorps monoclonal humanisé anti-TNF $\alpha$	Adalimumab	Humira <sup>®</sup>	40 mg par 2 semaines, vois sous-cutanée
Récepteur soluble du TNF $\alpha$	Etanercept	Enbrel <sup>®</sup>	50 mg par semaine, voie sous-cutanée
Anticorps anti-CD20	Rituximab	Mabthera <sup>®</sup>	Perfusion intraveineuse de 1000 mg toutes les 2 semaines
CTLA-4 mimétique	Abatacept	Orencia <sup>®</sup>	Perfusion intraveineuse de 500 à 1000 mg toutes les 2 à 4 semaines

Figure 19 : Les biothérapies



La réaction inflammatoire est un phénomène bénéfique qui permet à l'organisme de lutter contre les agressions. Cependant, la réaction inflammatoire aiguë entraîne un inconfort lié à la douleur et à l'œdème occasionnés. D'autre part, la réaction inflammatoire chronique peut entraîner des séquelles fonctionnelles qui peuvent être graves selon l'étendue des lésions et le tissu qu'elles touchent.

La réaction inflammatoire met en jeu les systèmes de la coagulation, des kinines, du complément et le système immunitaire. Les traitements anti-inflammatoires ciblent les molécules clés dans la physiopathologie de la réaction : la phospholipase A<sub>2</sub>, la lipoxygénase, la cyclooxygénase et les cytokines.

Dans la thérapeutique, les traitements classiquement prescrits pour traiter l'inflammation sont les AINS et les corticoïdes dont nous venons de voir les mécanismes d'action et les effets indésirables.

Dans les pathologies inflammatoires chroniques, lors de poussées évolutives aiguës, le médecin est amené à prescrire ces médicaments anti-inflammatoires de synthèse afin d'éviter des lésions irréversibles. Lors de l'amélioration ou de la rémission se pose le problème du maintien du traitement avec les risques iatrogènes notamment d'ulcères, ou l'arrêt avec des phénomènes de rebond. La phytothérapie anti-inflammatoire peut être employée en complément de ces traitements afin d'en diminuer la consommation et de limiter ainsi leurs effets indésirables. L'association de la phytothérapie aux médicaments de synthèse permet de réduire les doses initiales des médicaments de synthèse voire de les supprimer ou d'éviter une augmentation de leur dose.

Nous allons maintenant présenter les plantes utilisées dans la phytothérapie anti-inflammatoire, étudier leur mécanisme d'action ainsi que leurs effets indésirables.

## 2 Présentation des principales plantes anti-inflammatoires inscrites a la Pharmacopée

Nous avons regroupé les plantes analgésiques et les plantes anti-inflammatoires car à l'instar de certains médicaments comme l'aspirine, les plantes possèdent parfois ces deux activités thérapeutiques. Seule l'expérimentation pharmacologique permettra de leur attribuer l'une ou les deux propriétés.

Les principales plantes anti-inflammatoires et analgésiques inscrites à la Pharmacopée et utilisées par voie orale sont : le saule (*Salix purpurea*, *S. daphnoides*, *S. fragilis*, *S. alba*), la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), le cassis (*Ribes nigrum*), l'ortie (*Urtica urens*, *U. dioica*), le frêne (*Fraxinus excelsior*), l'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*, *H. zeyheri*), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et le curcuma (*Curcuma longa*).

Nous commencerons par une description botanique de ces plantes avant d'étudier la composition chimique de la drogue. Nous avons choisi de traiter les plantes en fonction des principes actifs responsables de l'activité anti-inflammatoire. Cependant, ce choix reste arbitraire car il est difficile de définir avec certitude la substance responsable cette activité. Nous aborderons d'abord les plantes aux dérivés salicylés, le saule et la reine-des-prés, également très riches en composés phénoliques. Ceci nous amène à traiter les autres plantes dont le principe actif connu est un composé phénolique : le cassis avec les prodelphinidines, l'ortie avec l'acide caféylmalique, et le frêne avec ses dérivés coumariniques. Nous aborderons ensuite les plantes dont l'activité est due principalement aux terpénoïdes : l'harpagophyton avec les iridoïdes et la réglisse avec les saponosides. Enfin, nous étudierons le curcuma avec ses composés spécifiques, les curcuminoïdes.

## 2.1 Description botanique

### 2.1.1 Saule

Remède traditionnel contre les douleurs, la fièvre et les rhumatismes, le saule blanc renferme des substances qui agissent comme l'aspirine. On le considère souvent comme son équivalent naturel, mais son mode d'action n'est pas totalement identique et il ne peut donc pas remplacer l'aspirine.

#### 2.1.1.1 Classification systématique

Le genre *Salix*, selon la classification APGIII (*Angiosperm Phylogeny Group*), appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- au clade des Rosidées,
- à l'ordre des Malpighiales
- à la famille des Salicacées [18].

Les Salicacées comportent 1200 espèces assez largement répandues, mais particulièrement dans les régions tempérées de l'hémisphère nord. Ces espèces sont notamment regroupées en 2 genres : *Salix*, les Saules avec 450 espèces, et *Populus*, les peupliers avec 35 espèces [19].

#### 2.1.1.2 Description de la plante

Les saules sont des arbres ou des arbustes dioïques communs dans les zones humides de toute l'Europe.

Les feuilles sont alternes, allongées à lancéolées, à court pétiole. Leur bord est souvent finement dentelé. Le limbe soyeux, surtout en dessous, peut être glabre selon l'espèce. Les rameaux sont flexibles quand ils sont jeunes.

Les fleurs, groupées en chatons dressés, sont unisexuées et portées par des pieds différents ; les fleurs mâles, sans périanthe, possèdent des étamines jaunes très proéminentes ; les fleurs femelles, vertes, ont 2 carpelles soudés en un ovaire uniloculaire.

La graine est recouverte d'un duvet cotonneux [20,21] (*figure 20, p.43*).



**Figure 20 : Saule.** (1) chaton de fleurs mâles, (2) fleur mâle, (3) chaton de fleurs femelles, (4) fleur femelle, (5) fruit, (6) graine.

### **2.1.1.3 Répartition géographique**

Le saule est un arbre spontané dans les zones humides de l'Europe et de l'Asie, et dans une certaine mesure en Amérique du Nord.

La drogue est importée de l'ex-Yougoslavie, de Bulgarie, de Hongrie et de Roumanie [21].

### **2.1.1.4 Description de la drogue**

#### **2.1.1.4.1 Matière première**

L'écorce de saule est inscrite à la Pharmacopée européenne (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.) et dispose d'une monographie de contrôle. L'écorce de saule est constituée par l'écorce séchée entière ou fragmentée des jeunes rameaux ou par les morceaux entiers séchés des ramules de l'année de diverses espèces du genre *Salix* dont *Salix purpurea* L, *S. daphnoides* Vill et *S. fragilis* L. Elle contient au minimum 1,5 % de dérivés salicylés totaux, exprimés en salicine et calculés par rapport à la drogue desséchée (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.).

La drogue n'appartenant pas spécifiquement à une espèce donnée, la Pharmacopée européenne mentionne notamment *Salix purpurea* L, *S. daphnoides* Vill et *S. fragilis* L, et l'espèce *S. alba* est évoquée par la Commission E. Cependant, d'autres espèces de ce genre qui en comprend environ 500, sont autorisées, dans la mesure où la teneur totale en salicine est d'au moins 1,5 %. La drogue est surtout fournie par *S. purpurea* et *S. alba*, cette dernière espèce atteignant à peine la teneur totale en salicine requise par la Pharmacopée européenne [21].

#### **2.1.1.4.2 Caractéristiques**

L'écorce est fournie par des branches âgées de 2 à 3 ans. L'écorce se présente sous forme de pièces allongées, flexibles, épaisses de 1 à 2 mm, à surface extérieure lisse à légèrement ridée, jaune-vert à gris brun (*figure 21, p.45*). Selon l'espèce, la face interne peut être blanche, jaune pâle ou brun-rouge. Les fragments séchés de jeunes rameaux provenant de l'année de récolte, d'un diamètre inférieur à 10 mm et possédant un xylème blanc à jaune pâle sont également autorisés. La saveur est astringente et amère [20,21].

Réduite en poudre et examinée au microscope, l'écorce présente des fibres pouvant atteindre 600 µm de long, très étroites, à paroi épaisse, entourées de cellules parenchymateuses à cristaux prismatiques. Le parenchyme cortical, grossièrement ponctué, possède une paroi épaissie et renferme de grandes macles d'oxalate de calcium [20,21].

L'écorce, dont l'identité est confirmée par chromatographie sur couche mince ne doit pas contenir plus de 3 % de ramules d'un diamètre supérieur à 10 mm. Les dérivés salicylés sont dosés par chromatographie liquide [20].



**Figure 21 : Ecorce de saule [21]**

#### **2.1.1.4.3 Identification**

L'identification de l'écorce de saule est macroscopique, microscopique (caractéristiques de la drogue) et réalisée par chromatographie sur couche mince (CCM) avec la mise en évidence de la présence de salicine dans la solution à examiner réalisée à partir d'écorce de saule pulvérisée (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.).

Les falsifications sont pratiquement inexistantes, mais certaines écorces, dont la teneur en salicine est très faible, se trouvent sur le marché [21].

## 2.1.2 Reine-des-prés

*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (*Rosaceae*)

Au XIX<sup>e</sup> siècle, la reine-des-prés donnera son nom à l'aspirine. Grâce à la chimie, l'aldéhyde salicylique fut isolé en 1829 à partir du saule puis à partir d'un distillat de fleurs de reine-des-prés. L'aldéhyde salicylique fut oxydé en acide salicylique puis acétylé : l'aspirine était découverte, « *a* » signifiant acétyle et « *spir* » en souvenir de *Spireae ulmaria*, ancien nom latin de la reine-des-prés appelée aussi spirée [22].

### 2.1.2.1 Classification systématique

Le genre *Filipendula*, selon la classification APGIII, appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- au clade des Rosidées,
- à l'ordre des Rosales,
- à la famille des Rosacées [18].

La famille des Rosacées comprend environ 3000 espèces, réparties en 85 genres [19]. Les Rosacées habitent toutes les contrées du monde mais sont surtout abondantes dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord [18]. Cette famille est remarquable par la grande diversité du fruit. Selon la structure du réceptacle floral, qui influe sur la nature du fruit, on distingue plusieurs sous-familles. La reine-des-prés appartient à la sous-famille des *Rosoideae* : les fruits sont des akènes contournés en spirale [19].

### 2.1.2.2 Description de la plante

La reine-des-prés ou ulmaire est une plante herbacée pouvant atteindre 2 m de haut, répandue dans les endroits humides.

La tige, rougeâtre, raide et anguleuse, creuse sauf vers le sommet, est striée de sillons rectilignes.

Les feuilles alternes à stipules angulaires brun-rouge sont imparipennées et comprennent de 3 à 9 paires de folioles inégalement dentées, vert foncé et glabres à la face supérieure, tomenteuses et plus claires voire argentées à la face inférieure. La foliole terminale est divisée en 3 segments.

Les fleurs, blanc jaunâtre, groupées en panicules cymeuses irrégulières, possèdent 5 petits sépales triangulaires et pubescents, 5 pétales libres et évasés, de nombreuses et longues étamines et un gynécée de 5 à 10 carpelles.

Les fruits, brun-jaune, présentent une torsion hélicoïdale et contiennent des graines brunâtres [20,21] (*figure 22, p.47*).



**Figure 22 : Reine-des-prés.** (A) parties aériennes, (1) bouton floral, (2) et (3) fleur, (4) étamines, (5) gynécée, (6) carpelle, (8) fruit, (10) graine.



### **2.1.2.3 Répartition géographique**

Originnaire d'Europe, mais aussi présente en Amérique du Nord, la reine-des-prés abonde dans les prairies marécageuses, le long des cours d'eau où elle forme d'immenses colonies, mais elle est absente le long de la région méditerranéenne [21].

### **2.1.2.4 Description de la drogue**

#### **2.1.2.4.1 Matière première**

Les parties utilisées sont les sommités fleuries et les fleurs. La fleur de reine-des-prés dispose d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée française et la sommité fleurie est inscrite à la Pharmacopée européenne.

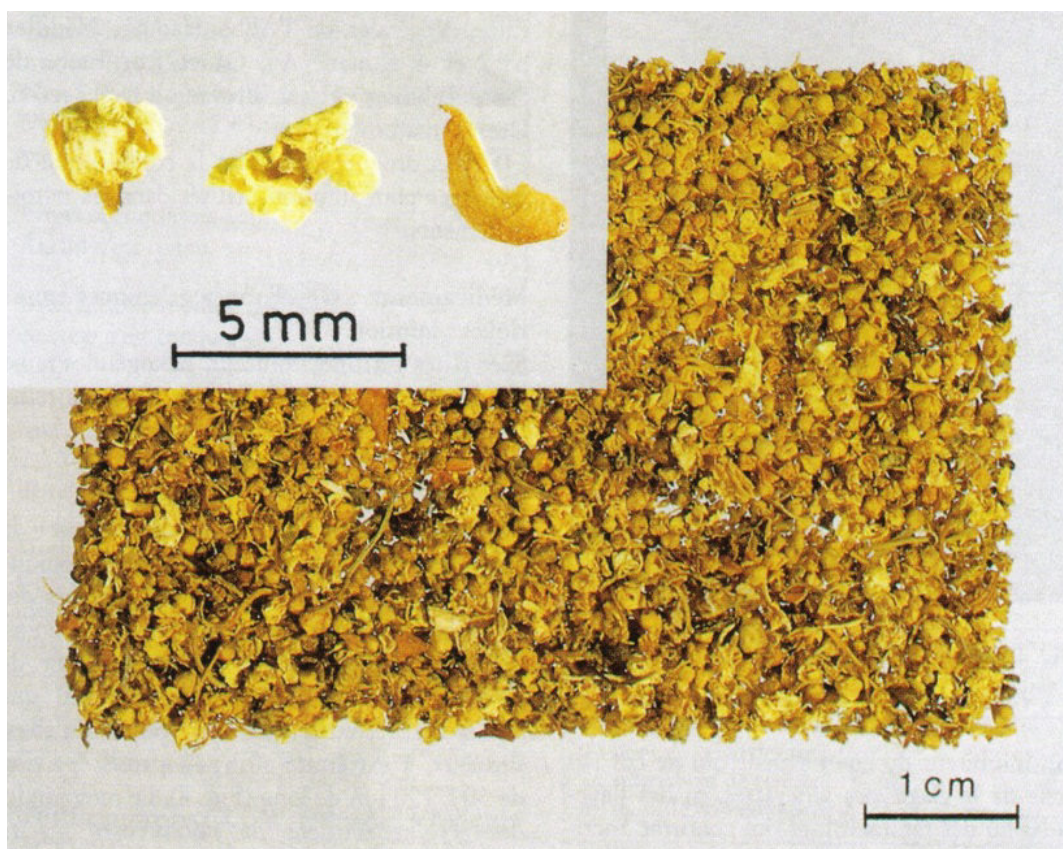
La sommité fleurie de reine-des-prés est constituée par la sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Filipendula ulmaria* (L.) MAXIM. (= *Spiraea ulmaria* L.). Elle contient au minimum 1 mL/kg de substances entraînaibles à la vapeur d'eau (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd).

La drogue est importée des pays de l'Europe du Sud-Est. Les fleurs sont récoltées avant épanouissement complet et doivent être séchées rapidement pour ne pas devenir brunâtres [21].

#### **2.1.2.4.2 Caractéristiques**

Les fleurs sont blanc jaunâtre, atteignant 6 mm de diamètre dont les tiges sont rougeâtres. Le réceptacle de l'inflorescence, légèrement creux, porte 5 petits sépales triangulaires et pubescents. Les 5 pétales d'environ 2 à 3 mm de long ne sont pas soudés et s'évasent rapidement en une lame concave jaune pâle. Les nombreuses et longues étamines comportent des anthères arrondies. 5 à 10 petits carpelles, disposés en hélice, sont surmontés d'un style court terminé par un stigmate globuleux. Des pétales se détachant facilement et de nombreux boutons floraux non épanouis prédominent dans la drogue. Quelques fruits spiralés sont également présents [21]. Outre des débris de feuilles, on note la présence de nombreux grains de pollen sphériques (*figure 24, p.49*). La sommité fleurie contient au maximum 5 % de tiges de diamètre supérieur à 5 mm [20].

La poudre, examinée au microscope à l'hydrate de chloral, présente des poils tecteurs unicellulaires, les uns très longs, à paroi mince, flexueux et effilés, les autres courts, coniques, à base et paroi épaissies [20].



**Figure 24 : Fleurs de reine-des-prés [21]**

#### **2.1.2.4.3 Identification**

L'identification est macroscopique et microscopique (caractéristiques de la drogue). La présence, dans la fraction entraînable à la vapeur d'eau de la sommité fleurie, de l'aldéhyde salicylique et du salicylate de méthyle confirme son identité par chromatographie sur couche mince [20].

Les confusions possibles avec les fleurs de sureau sont décelables à la loupe, celles-ci possédant 5 pétales soudés. Au microscope, les cellules à sable d'oxalate, caractéristiques du sureau, sont absentes dans la reine-des-prés [21].

### 2.1.3 Cassis

*Ribes nigrum* L. (*Grossulariaceae*)

On l'appelle aussi groseillier noir. Au XX<sup>e</sup> siècle, Leclerc recommande la feuille de cassis dans les rhumatismes chroniques et dans la goutte. En usage externe, la décoction des feuilles appliquées en pansement humide est utile contre l'inflammation des plaies et des ulcères.

#### 2.1.3.1 Classification systématique

Le genre *Ribes*, selon la classification APGIII appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- à l'ordre des Saxifragales (ou Prérosidées),
- à la famille des Grossulariacées.

Les Grossulariacées sont des arbustes du genre *Ribes* (200 espèces de Groseilliers) dont les carpelles concrescents à la coupe florale deviennent ici une baie infère : la groseille [18].

#### 2.1.3.2 Description de la plante

Cet arbrisseau touffu pouvant atteindre 2 m de hauteur est cultivé pour ses fruits alimentaires.

Il est caractérisé par des feuilles tri- ou penta-lobées dont la face inférieure, claire, est parcourue de nervures saillantes couvertes de poils tecteurs incurvés, et parsemée de nombreuses écailles brun-doré (poils sécréteurs).

Les fleurs, blanc verdâtre à l'intérieur et rougeâtres dehors, groupées en grappes pendantes, ont un calice velu, plus long que la corolle.

Le fruit est une baie noire, surmontées des restes du calice [20,21] (*figure 25, p.51*).



**Figure 25 : Cassia.** (1) parties aériennes, (2) baies, (3) fleur, (4) fragment de face inférieure de feuille.

### **2.1.3.3 Répartition géographique**

Disséminé à l'état sauvage en Europe centrale et orientale, mais aussi en France (Lorraine, Alsace), cet arbuste est souvent cultivé dans les zones tempérées, principalement en France (Côte d'Or), pour la production des fruits et la préparation de liqueurs renommées. La drogue est surtout importée de Pologne, de Hongrie, de Roumanie et de l'ex-Yougoslavie [21].

### **2.1.3.4 Description de la drogue**

#### **2.1.3.4.1 Matière première**

La partie utilisée est la feuille de *Ribes nigrum* L. *Saxifragaceae* ou *Grossulariaceae*. La feuille de *Ribes nigrum* dispose d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée française. La drogue est constituée par les feuilles séchées contenant au minimum 1,5 % de dérivés flavoniques totaux exprimés en rutine, calculé par rapport à la drogue desséchée (Ph. fse, X<sup>e</sup> éd.).

#### **2.1.3.4.2 Caractéristiques**

Les fragments de feuilles légèrement ridés présentent une face supérieure vert foncé et une face inférieure gris-vert clair. Les nervures principales et latérales sont faiblement pubescentes. Un réseau de nervures à grandes mailles est surtout visible sur la face inférieure, ainsi que des ponctuations provenant des poils sécréteurs jaune brillant observables à la loupe. Quelques fragments du bord de la feuille possèdent de grandes dents pointues. Des restes de pétioles vert jaunâtre montrent une gouttière très nette à la partie supérieure [21] (*figure 26, p.53*).

Les caractères microscopiques typiques sont constitués par les fragments d'épiderme provenant de la face inférieure de la feuille, présentant de nombreux stomates anomocytiques, des macles d'oxalate de calcium et des poils sécréteurs de 150 à 250 µm. De nombreux poils tecteurs unicellulaires, pointus, incurvés, à paroi peu épaisse et légèrement ponctuée, se situent au-dessus des amas vasculaires [21].



**Figure 26 : Feuilles de cassis [21]**

#### **2.1.3.4.3 Identification**

L'identification est macroscopique, microscopique et au moyen de la chromatographie sur couche mince. Le dosage des dérivés flavoniques totaux est réalisé par spectrophotométrie (Ph. fse, X<sup>e</sup> éd.).

Les falsifications sont peu courantes en pratique, car la drogue provient presque exclusivement de cultures [21].

## 2.1.4 Ortie

*Urtica dioica* L., grande ortie ; *Urtica urens* L., ortie brûlante (*Urticaceae*)

L'ortie est surtout utilisée comme dépuratif. Elle a une action diurétique. L'ESCOP préconise les feuilles d'ortie contre les douleurs rhumatismales, l'arthrite et l'inflammation des voies urinaires. Elles possèdent une action anti-inflammatoire avérée. L'ortie est aussi alimentaire, les jeunes feuilles fraîches sont consommées hachées en salade ou cuites en soupe ou en légume.

### 2.1.4.1 Classification systématique

Le genre *Urtica*, selon la classification APGIII, appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- au clade des Rosidées,
- à l'ordre des Rosales,
- à la famille des Urticacées.

La famille des Urticacées rassemble 48 genres et 1000 espèces réparties depuis les zones tropicales jusqu'aux régions tempérées. La flore française héberge les genres *Urtica*, les Orties avec 5 espèces et *Parietaria*, les Pariétaires avec 3 espèces. Les plantes de cette famille sont couvertes de poils, certains à cystolithes allongés, d'autres urticants [18].

### 2.1.4.2 Description de la plante

Cette mauvaise herbe étant nitrophile, elle est très commune autour des habitations, dans les décombres et les fossés.

C'est une herbacée vivace de 60 à 120 cm de haut, à tiges robustes dressées, à feuilles opposées ovoïdes et acuminées. La tige quadrangulaire porte des feuilles vert sombre. Le limbe, à bords découpés en dents de scie, peut mesurer jusqu'à 10 cm de longueur et 5 cm de largeur. Il porte, sur les 2 faces, des poils urticants et des poils tecteurs, plus abondants sur les nervures et les bords de la face inférieure. La pointe des poils urticants durs et coniques se brise lors d'un contact et injecte les substances urticantes contenues dans un massif cellulaire situé à leur base.

Les fleurs unisexuées sont portées par des pieds différents et forment de longues grappes dressées, rameuses à l'aisselle des feuilles. La fleur femelle est verdâtre et comporte un ovaire uniloculaire. La fleur mâle est jaunâtre (anthères à grains de pollen jaunes) et comporte quatre étamines.

Le fruit est un akène [20,21] (*figure 27, p.55*).



**Figure 27 : Ortie dioïque.** (A) parties aériennes, (2) fleur mâle, (3) fleurs femelles, (6) akène, (7) poils urticants.



### **2.1.4.3 Répartition géographique**

L'ortie est une plante très envahissante, presque cosmopolite des endroits incultes, présente le plus souvent dans les haies, les décombres, mais aussi autour des habitations, dans les jardins. La drogue est récoltée à l'état sauvage en Europe Centrale et Orientale [21].

### **2.1.4.4 Description de la drogue**

#### **2.1.4.4.1 Matière première**

L'espèce utilisée est le plus souvent *Urtica dioica* L. (ortie dioïque, grande ortie), plus occasionnellement *U. urens* L. (ortie brûlante, petite ortie), *Urticaceae*, et souvent des hybrides de ces deux espèces.

La feuille d'ortie dispose d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne et les parties aériennes de l'ortie sont inscrites à la Pharmacopée française. La drogue est constituée par les parties aériennes accompagnées des tiges de 3 mm d'épaisseur au maximum, récoltées et séchées lors de la floraison [21].

#### **2.1.4.4.2 Caractéristiques**

La drogue coupée se compose de fragments de feuilles fortement ridés, souvent enroulés en pelote, de couleur vert-noir sur la face supérieure, vert clair sur la face inférieure, avec de grands poils urticants simples, coniques, unicellulaires, disséminés et de nombreux petits poils hérissés (poils tecteurs non urticants et poils glandulaires courts). Le bord des feuilles est grossièrement dentelé. Sur la face inférieure, les nervures sont très proéminentes. Les fragments de tige, verts à bruns sont quadrangulaires, le plus souvent aplatis, fortement ridés (*figure 28, p.57*). Quelques fragments des grappes florales vertes peuvent être présents.

Examinée au microscope, la poudre de feuille d'ortie présente des poils urticants de 2 mm de long constitués d'une seule cellule allongée et fuselée à pointe cassante issue d'une base multicellulaire saillante. Les poils tecteurs sont plus petits (< 700 µm). On note la présence de nombreux cystolithes à masse dense de carbonate de calcium à l'examen microscopique [21].



**Figure 28 : Feuilles d'ortie [21]**

#### **2.1.4.4.3 Identification**

L'identification de la feuille d'ortie est macroscopique et microscopique. La chromatographie sur couche mince permet de confirmer l'identité de la feuille d'ortie. La CCM est réalisée en utilisant le scopolétole et le cholestérol comme substance de référence [20].

Des falsifications sont éventuellement possibles par des feuilles de *Lamium album* L. (lamier blanc). Celles-ci possèdent un bord irrégulièrement dentelé ; les cystolithes et poils urticants sont absents ; en revanche, des poils tecteurs bicellulaires et de courts poils à tête unicellulaire sont décelables [21].

## 2.1.5 Frêne

*Fraxinus excelsior* L. (*Oleaceae*)

L'espèce est aussi appelée frêne commun, grand frêne, quinquina d'Europe en raison de ses indications traditionnelles de fébrifuge lorsque le quinquina faisait défaut. Diurétiques, les feuilles de frêne possèdent des vertus antirhumatismales [22].

### 2.1.5.1 Classification systématique

Le genre *Fraxinus*, selon la classification APGIII, appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- au clade des Astéridées,
- à l'ordre des Lamiales,
- à la famille des Oléacées [18].

La famille des Oléacées est la plus primitive du groupe des Lamiales. C'est la famille de l'Olivier, comprenant des plantes ligneuses (800 espèces) des régions tropicales et tempérées [19].

### 2.1.5.2 Description de la plante

Le frêne est un grand arbre européen de 30 à 40 m de haut très répandu en France, en plaine ou en montagne, bordant les rivières ou composant des forêts.

Il se reconnaît à ses gros bourgeons noirs veloutés qui donneront des feuilles composées de 9 à 15 folioles et à ses petites fleurs brun rougeâtre, dépourvues de pétales.

Son fruit est une samare pendante, renfermant une graine allongée [23] (*figure 29, p.59*).



Figure 29 : Frêne. (A) inflorescence, (5) samare, (7) graine.

### **2.1.5.3 Répartition géographique**

Le frêne est commun dans les bois frais et les haies. On le rencontre dans toute l'Europe, en Asie et en Afrique du Nord [22].

### **2.1.5.4 Description de la drogue**

#### **2.1.5.4.1 Matière première**

La drogue est constituée par la feuille séchée de *Fraxinus excelsior* L. ou de *Fraxinus oxyphylla* M. Bieb (synonyme : *Fraxinus angustifolia* Vahl).

Les feuilles sont récoltées au début de l'été et les folioles sont séparées du pétiole et séchées à l'ombre. La feuille de frêne contient au minimum 2,5 % de dérivés totaux de l'acide hydroxycinnamique (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.) [20].

#### **2.1.5.4.2 Caractéristiques**

La feuille de frêne est composée de folioles mesurant chacune environ 6 cm de long et 3 cm de large. Chaque foliole est subsessile ou brièvement pétiolée, oblongue, lancéolée, acuminée au sommet, bordée de dents fines et aiguës, vert foncé à la face supérieure et vert-gris à la face inférieure. La nervure médiane et les nervures secondaires sont blanchâtres et saillantes à la face inférieure (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.).

Examinée au microscope avec la solution d'hydrate de chloral, la poudre de feuille de frêne présente les éléments suivants : des fragments de limbe avec un épiderme inférieur à nombreux stomates, quelques poils tecteurs coniques unisériés composés de une ou deux cellules à paroi épaisse (Ph eur., 6<sup>e</sup> éd.).

#### **2.1.5.4.3 Identification**

L'identification de la feuille de frêne est macroscopique, microscopique et par chromatographie sur couche mince (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.).

## 2.1.6 Harpagophyton

*Harpagophytum procumbens* DC. (*Pedaliaceae*)

Après des siècles d'utilisation contre les fièvres, les maux d'estomac et les rhumatismes dans le sud de l'Afrique d'où il est originaire, l'harpagophyton, également appelé griffe du diable, est aujourd'hui l'une des plantes les plus reconnues pour les problèmes de rhumatismes et d'arthrite.

### 2.1.6.1 Classification systématique

Le genre *Harpagophytum*, selon la classification APGIII appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées ou Eudicots,
- au clade des Astéridées,
- à l'ordre des Lamiales,
- à la famille des Pedaliacées [18].

La famille des Pedaliacées rassemble 17 genres et 85 espèces des régions tropicales et chaudes [19].

### 2.1.6.2 Description de la plante

Les harpagophytons sont des plantes xérophiiles spécifiques du sud du continent africain : Namibie, Botswana et Afrique du Sud.

L'harpagophyton est une plante pérenne à tiges rampantes pouvant atteindre 1,5 m de long adhérentes au sol.

Les tiges naissent d'un tubercule « primaire » relié à un réseau de racines fortement tubérisées (tubercules « secondaires »). Les tubercules secondaires peuvent atteindre 6 cm d'épaisseur et 25 cm de long et sont recouverts d'un suber brun clair à brun rougeâtre. Ce sont les grosses racines tubérisées qui sont utilisées, parfois nommées « racine de Windhoek » en référence à la capitale de Namibie.

Les tiges rampantes et rayonnantes, portent des feuilles opposées vert bleuté.

La plante est caractérisée par ses grandes fleurs solitaires d'environ 5 cm dont le tube, jaune clair, s'évase en une corolle lobée d'un rouge violacé profond.

Son fruit est une capsule ligneuse garnie d'aiguillons terminés par une couronne de crochets courbes et acérés. Le fruit est surnommé « griffe du diable » car les animaux qui se blessent en les piétinant ne peuvent s'en débarrasser [20,21] (*figure 30, p.62*).



**Figure 30 : Harpagophyton. Fleurs, fruit, tubercules.**

### **2.1.6.3 Répartition géographique**

L'harpagophyton est originaire des savanes semi-désertiques du Kalahari, du Botswana, de Namibie et d'Afrique du Sud où il est récolté à l'état sauvage [21].

### **2.1.6.4 Description de la drogue**

#### **2.1.6.4.1 Matière première**

La racine secondaire tubérisée, coupée et séchée est inscrite à la Pharmacopée européenne. L'extrait sec de racine d'harpagophyton dispose d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée française.

La Pharmacopée européenne autorise également l'emploi des tubercules secondaires d'*Harpagophytum zeyheri* Decne. La drogue est constituée par la racine secondaire tubérisée, coupée et séchée de *H. procumbens* et/ou de *H. zeyheri* L. Decne. Elle contient au minimum 1,2 % d'harpagoside, calculé par rapport à la drogue desséchée [21].

#### **2.1.6.4.2 Caractéristiques**

La racine d'harpagophyton est constituée d'éléments coupés en tranches épaisses, se présentant sous la forme d'éventail ou de rouelle ou broyés en cossettes.

La section transversale est marquée de stries radiales et concentriques provenant des faisceaux de bois (*figure 31, p.64*). Observée à la loupe, toute la section transversale présente des granules jaunes à rouge-brun [20,21].





**Figure 31 : Racines d'harpagophyton [21]**

#### **2.1.6.4.3 Identification**

L'identité de la racine est confirmée par la CCM d'un extrait méthanolique (révélation de l'harpagoside par le phloroglucinol et l'acide chlorhydrique) selon les exigences de la Pharmacopée européenne.

L'harpagoside est dosé par chromatographie liquide après extraction par le méthanol [20].

Des falsifications occasionnelles par des racines primaires pauvres en harpagoside ont été décrites, ainsi que des racines secondaires préalablement épuisées et des racines amères provenant d'autres plantes africaines [21].

## 2.1.7 Réglisse

*Glycyrrhiza glabra* L., *Glycyrrhiza inflata* Bat., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Fabaceae*

Utilisée en Orient pour son pouvoir sucrant aussi bien que pour ses vertus médicinales, recommandée par les Grecs pour le traitement des ulcères, cette “douce racine” (*glycyrrhizon* en grec) fut prescrite par les médecins arabes contre la toux [20].

### 2.1.7.1 Classification systématique

Le genre *Glycyrrhiza*, selon la classification APGIII, appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Triporées,
- au clade des Rosidées,
- à l'ordre des Fabales,
- à la famille des Fabacées.

Les Fabacées ou Légumineuses comprennent 19500 espèces répandues dans le monde entier. Les formes arborescentes prédominent dans les pays chauds et les formes herbacées dans les régions tempérées. Seul un carpelle subsiste : il est à l'origine d'une gousse appelée « légume » par les premiers botanistes [18].

### 2.1.7.2 Description de la plante

La réglisse est une plante vivace atteignant plus d'un mètre de hauteur, à tige florifère dressée, striée longitudinalement, garnies de feuilles alternes, composées, imparipennées à 7-17 folioles entières. Les feuilles, d'un vert vif, sont couvertes de poils sécréteurs collants.

Les rhizomes sont traçants, couvrant d'immenses étendues. Ils forment des rejets épais et allongés.

Les inflorescences, des grappes dressées, sont composées de fleurs de type papilionacé de teinte lilas plus ou moins foncé.

Le fruit est une petite gousse aplatie (1,5 à 2,5 cm), bosselée par les graines lenticulaires brunâtre qu'elle renferme (maximum 5) [20,21] (*figure 32, p.66*).



**Figure 32 : Parties aériennes de réglisse [24]**

### **2.1.7.3 Répartition géographique**

Diverses variétés sont originaires de la région méditerranéenne, du centre et du sud de la Russie, de l'Asie Mineure à l'Iran [21]. Les variétés principales de réglisse sont *typica* Reg. et Herd, d'Espagne, *violaceae* Boissier, principalement d'Iran et *glandulifera* Wald et Kit de Russie. Ces différentes variétés proviennent de plantes sauvages et de cultures qui sont souvent « semi-sauvages » au Proche-Orient [20].

### **2.1.7.4 Description de la drogue**

#### **2.1.7.4.1 Matière première**

La drogue est constituée par la racine de réglisse qui dispose d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne.

La drogue est constituée par la racine et les stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, contenant au minimum 4,0 pour cent d'acide glycyrrhizique calculés par rapport à la drogue desséchée.

#### **2.1.7.4.2 Caractéristiques**

La drogue coupée est caractérisée par des fragments plus ou moins cubiques, rugueux et fibreux, de couleur jaune citron, que l'on peut aisément fendre longitudinalement. La drogue non pelée renferme des petits fragments avec des morceaux de suber ridés, gris à brunâtres, avec des traces de racines latérales. Les stolons cylindriques présentent le même aspect extérieur que les racines et peuvent laisser apparaître de petits bourgeons. La cassure de la racine et des stolons est grenue et fibreuse. Le suber est mince, l'écorce interne est épaisse, jaune clair et striée radialement. Le cylindre ligneux jaune est compact, à structure rayonnée (*figure 33, p.68*). La moelle centrale, présente dans le stolon, est absente dans la racine. Les fragments de suber sont absents de la racine mondée (Ph. eur., 6<sup>e</sup> éd.).

L'odeur est faible mais caractéristique. La saveur est très sucrée, légèrement aromatique.

Au microscope, la poudre présente des fragments de fibres jaunes à paroi épaisse, à lumen punctiforme, accompagnées de files de cellules cristallifères à prismes. Les parois des vaisseaux portent de nombreuses ponctuations aréolées avec fentes [21].



**Figure 33 : Racines de réglisse [21]**

#### **2.1.7.4.3 Identification**

L'identification est macroscopique, microscopique et par chromatographie sur couche mince selon les exigences de la Pharmacopée européenne. L'acide glycyrrhétique est mis en évidence par CCM [21].

## 2.1.8 Curcuma

*Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)

Le rhizome de curcuma, qui tient une place de premier plan dans la médecine indienne, a fait l'objet de nombreuses études démontrant ses multiples propriétés pharmacologiques [20]. Le rhizome de curcuma est un constituant majeur du curry.

### 2.1.8.1 Classification systématique

Le genre *Curcuma*, selon la classification APGIII appartient :

- à la classe des Angiospermes,
- à la sous-classe des Monoporées ou Monocotylédones,
- à l'ordre des Zingibérales,
- à la famille des Zingibéracées.

Les 3800 espèces qui composent l'ordre des Zingibérales sont limitées aux régions tropicales et de mousson. Ce sont des herbes géantes [18].

### 2.1.8.2 Description de la plante

Herbacée ou arbuste tropical, vivace par un rhizome écailleux porteur de nombreuses racines terminées par des renflements tubéreux, le curcuma possède des grandes feuilles engainantes à limbe elliptique et de grande taille allant jusqu'à 1,2 m de long.

Les fleurs, entourées de bractées, sont groupées en épi conique. Les fleurs, zygomorphes, possèdent 3 sépales soudés et 3 grands pétales jaunes (*figure 24, p.70*).

Le fruit est une capsule globuleuse contenant de nombreuses graines arillées [20,21].

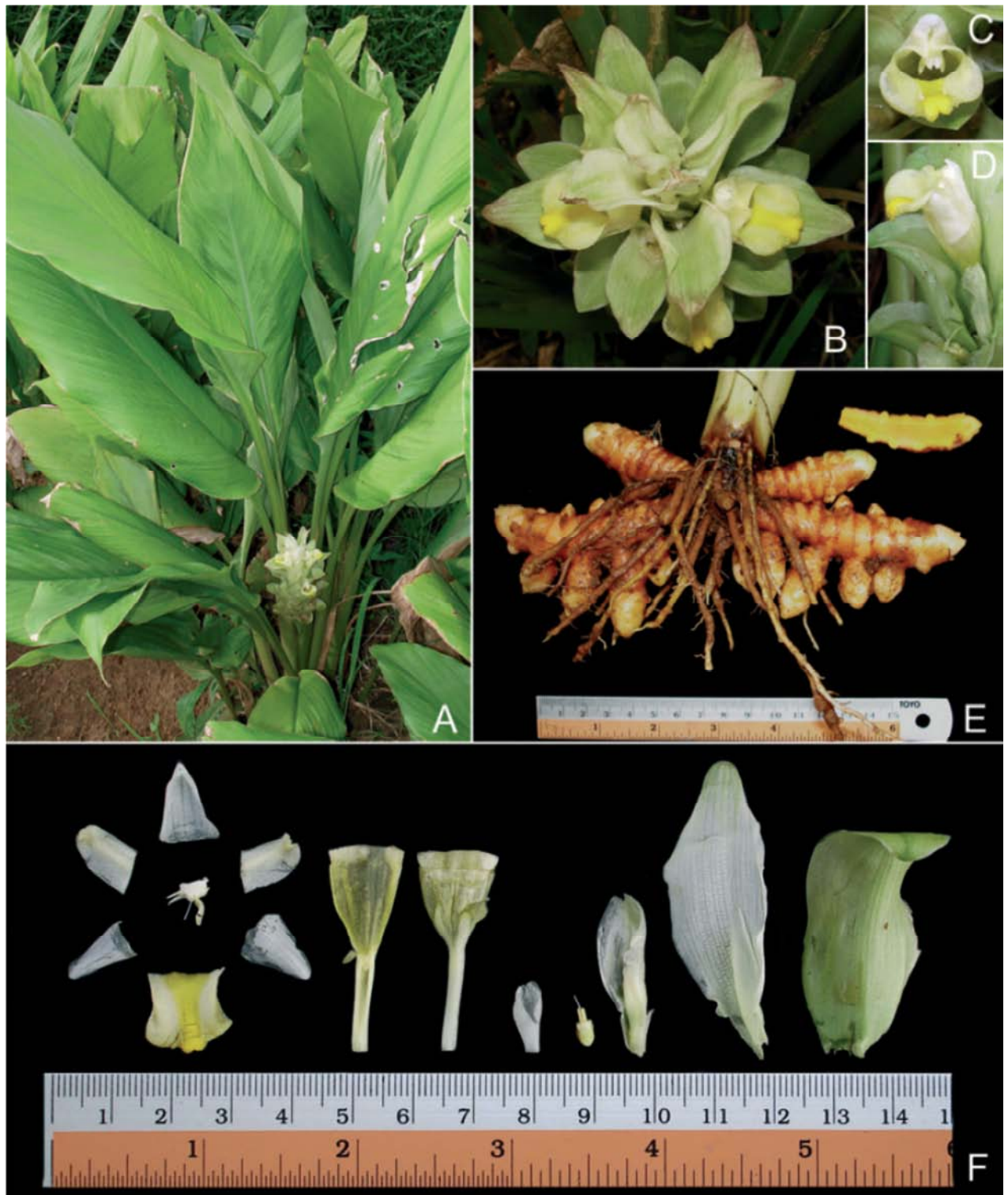


Figure 34 : Curcuma [25]. (A) plante, (B) inflorescence, (C) (D) (F) fleur, (E) rhizome.

### 2.1.8.3 Répartition géographique

Le curcuma est cultivé en Inde, au Sri Lanka, en Indonésie, en Chine, à la Jamaïque. L'essentiel de la production mondiale provient de l'Inde (80 %) [20].

### 2.1.8.4 Description de la drogue

#### 2.1.8.4.1 Matière première

Le rhizome de *Curcuma longa* L. (= *Curcuma domestica* VAL) est inscrit à la Pharmacopée française [21].

#### 2.1.8.4.2 Caractéristiques

Les rhizomes secondaires cylindriques ou digités peuvent atteindre 15 mm d'épaisseur et 4 cm de long. Ceux-ci ont une surface brun grisâtre et sillonnée. La cassure est nette, non fibreuse, jaune rougeâtre, brillante (*figure 35*). L'odeur est aromatique [20,21].

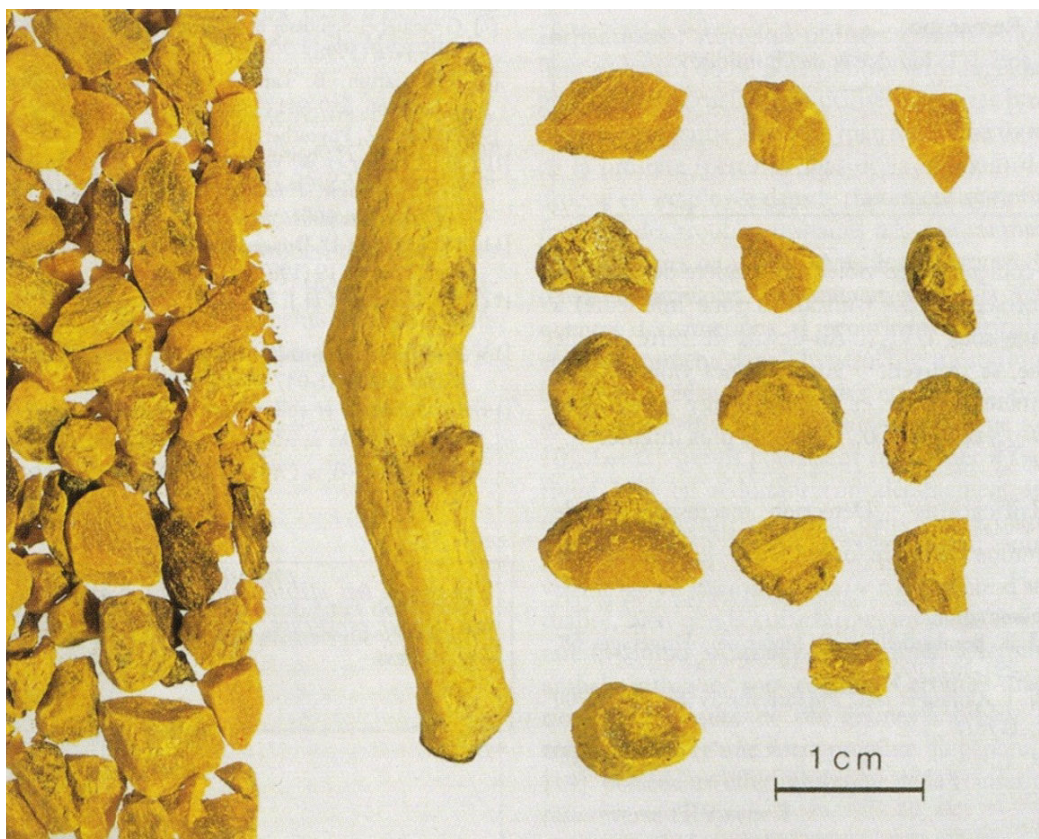


Figure 35 : Rhizomes de curcuma [21]



#### **2.1.8.4.3 Identification**

Examinée au microscope, la poudre montre de nombreux grains d'amidon. La CCM révèle trois zones correspondant aux curcuminoïdes [21].

La détection d'une éventuelle substitution ou contamination du rhizome par des espèces voisines du genre peut être réalisée par chromatographie en phase gazeuse [20].

## 2.2 Aspect phytochimique

### 2.2.1 Saule

L'écorce de saule renferme essentiellement des composés phénoliques. Elle contient principalement des dérivés salicylés ainsi que d'autres phénols et des flavonoïdes.

#### 2.2.1.1 Dérivés salicylés

L'écorce de saule renferme principalement des glucosides de l'alcool salicylique. Selon l'espèce, la provenance et l'âge de l'arbre, la teneur en dérivés salicylés totaux varie de 1 à 11%. Le composé majoritaire est le salicoside (= salicine), c'est-à-dire le glucoside de l'alcool salicylique [20].

Ce salicoside est accompagné de salicortine et de fragiline (dérivé 6-O-acétylglucosylé) qui s'hydrolysent en salicoside au niveau intestinal [23]. On retrouve également les dérivés de la salicortine : dérivés 2'-O-, 3'-O- et 4'-O- acétylés et les dérivés 2'-O-benzoyl (ou témulacine). Les dérivés de type salicortine, thermolabiles, sont partiellement transformés en salicoside lorsque l'écorce est séchée à température élevée [20,21]. L'écorce de saule renferme d'autres dérivés benzoylés tels que la trémuloïdine et la populine (dérivés 6-O-benzoylglucosylé de la salicine) ainsi que des hétérosides à génine en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> (triandrine, vimaline) [21,22] (*figure 36, p.74*).

La salicine est métabolisée en saligénine (ou alcool salicylique) et en glucose par la flore intestinale. La saligénine est absorbée puis transformée par le foie en acide salicylique (*figure 36, p.74*). C'est l'acide salicylique qui inhibe la cyclooxygénase, entraînant l'effet antalgique et anti-inflammatoire [21].

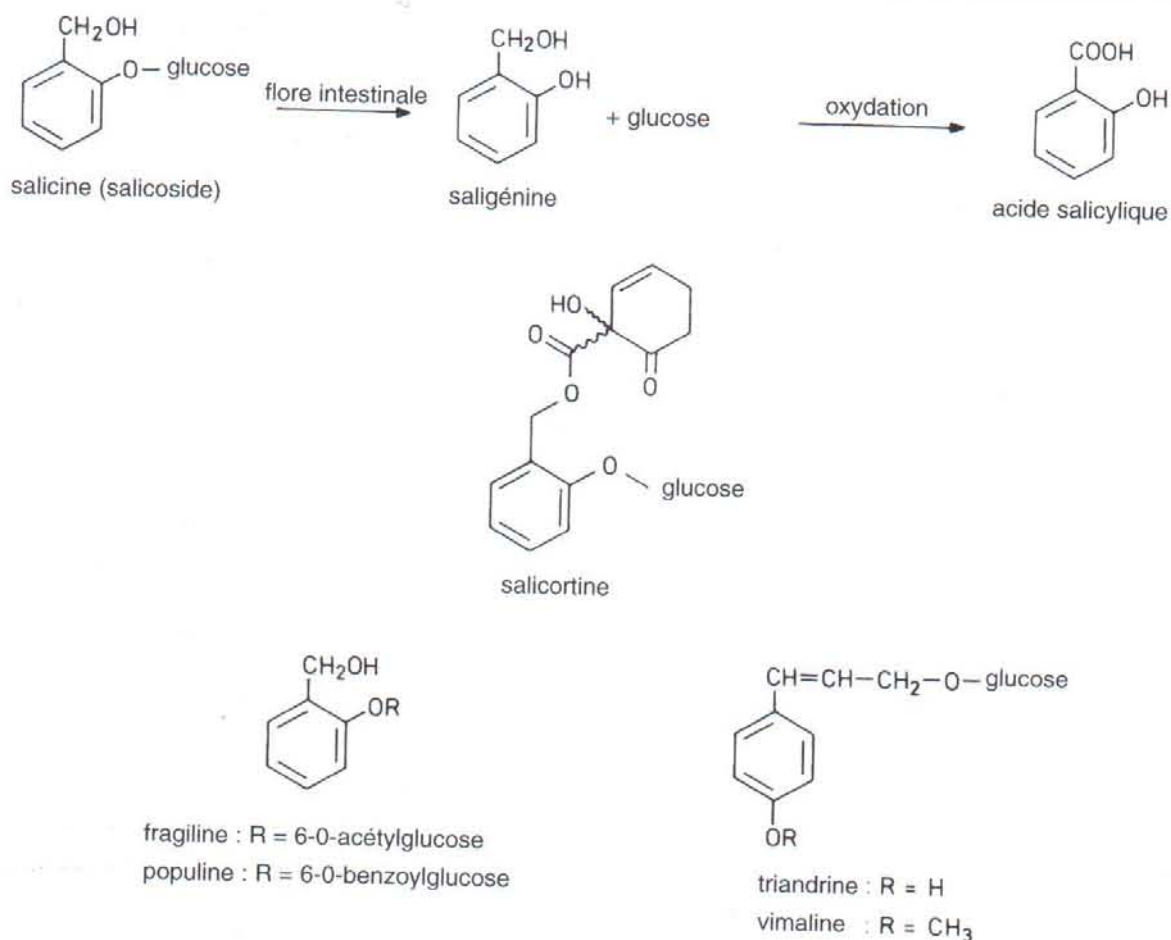
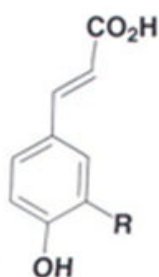


Figure 36 : Les dérivés salicylés de l'écorce de saule [21]

### 2.2.1.2 Autres phénols et acides-phénols

L'écorce renferme aussi d'autres phénols et acides-phénols, libres ou glucosylés : aldéhyde syringique, acides p-hydroxybenzoïque, caféique, férulique et p-coumarique [21] (figure 37).



R = H, acide p-coumarique  
R = OH, acide caféique  
R = OCH<sub>3</sub>, acide férulique

Figure 37 : Acides-phénols présents dans l'écorce de saule [20]

### 2.2.1.3 Flavonoïdes

On note la présence de flavonoïdes : hétérosides du quercétol, de la lutéoline, de l'ériodictyol et de la naringénine [20,21] (*figure 38*).

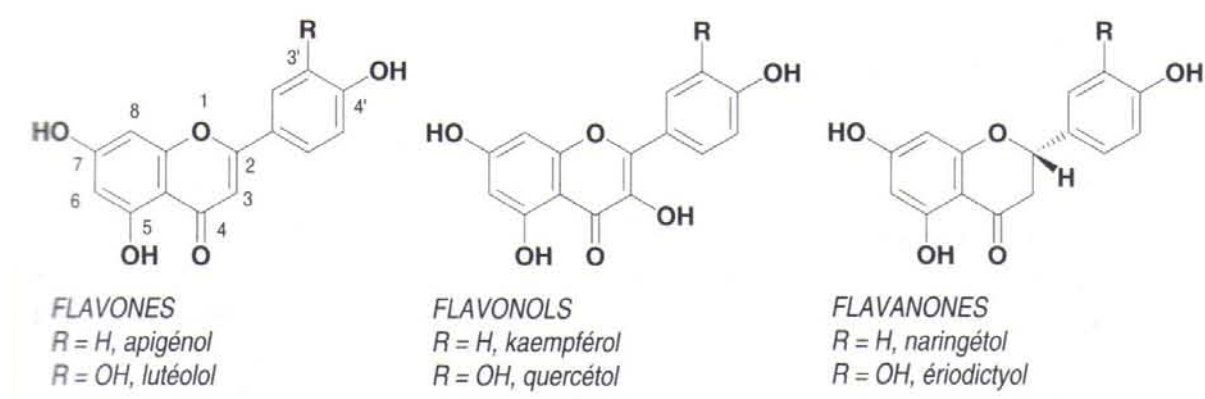


Figure 38 : Flavonoïdes présents dans l'écorce de saule [24]

## 2.2.2 Reine-des-prés

### 2.2.2.1 Composés phénoliques

#### 2.2.2.1.1 Flavonoïdes

La sommité fleurie renferme des hétérosides de flavonols : spiréoside (*figure 39*), rutoside, hypéroside (*figure 39*), jusqu'à 6 % dans les fleurs [20,21].

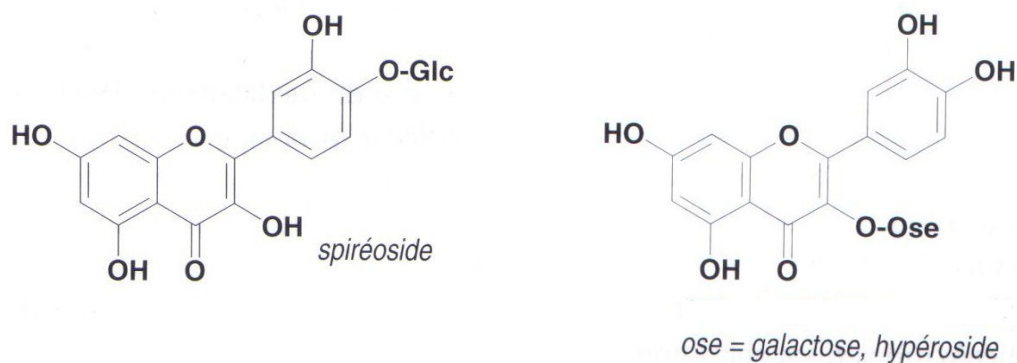


Figure 39 : Principaux flavonoïdes présents dans la reine-des-prés [20]

#### 2.2.2.1.2 Tanins

Les tanins représentent 10 à 20 % de la drogue (esters galliques et hexahydroxydiphéniques du glucose, rugosine D (*figure 41, p.77*)) [20,21].

L'acide-phénol est soit l'acide gallique (*figure 40*) dans le cas des tanins galliques, soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) dans le cas des tanins ellagiques (*figure 40*).

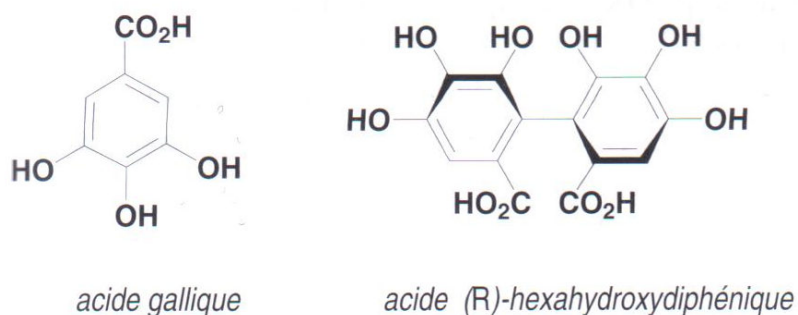
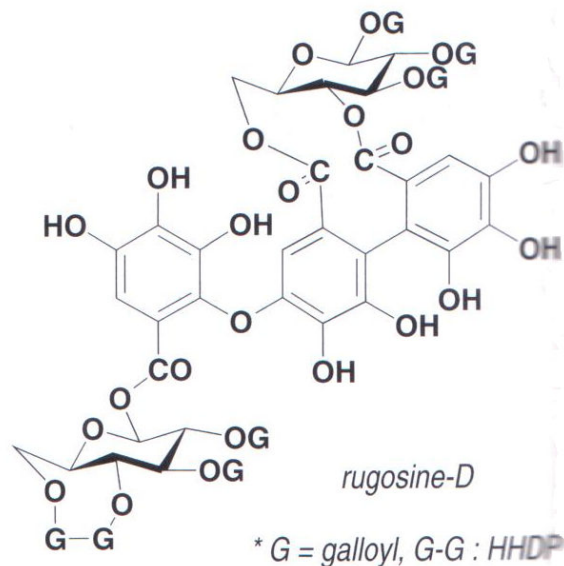


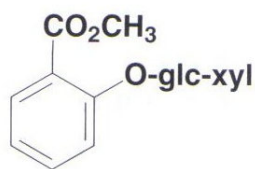
Figure 40 : Acides-phénols des tanins galliques et ellagiques [20]



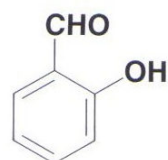
**Figure 41 : Structure d'un tanin présent dans la reine-des-prés [20]**

### 2.2.2.1.3 Hétérosides phénoliques dérivés des salicylés

La sommité fleurie renferme des hétérosides d'acides-phénols : monotropitose (*figure 42*) (xyloglucosides du salicylate de méthyle), monotropitine (primevéroside de l'aldéhyde salicylique). Ces hétérosides d'acides-phénols fournissent une huile essentielle riche en salicylate de méthyle et en aldéhyde salicylique (*figure 42*) [20,21].



*monotropitose*



*aldéhyde salicylique*

**Figure 42 : Hétérosides phénoliques et dérivés salicylés de la reine-des-prés [20]**

### 2.2.2.2 Huile essentielle

Les fleurs de reine-des-prés produisent une huile essentielle riche en salicylate de méthyle et en aldéhyde salicylique [20].

## 2.2.3 Cassis

### 2.2.3.1 Composés phénoliques

#### 2.2.3.1.1 Flavonoïdes

Les feuilles de cassis renferment de nombreux flavonoïdes constitués surtout de dérivés du kaempférol et du quercétol (*figure 43*), mais aussi d'isoquercétol, d'hétérosides du myricétol et de l'isorhamnétol, d'hypéroside (*figure 43*), d'astragaloside, de rhamnoglucoside.

Une flavanone, la sakuranétine, et des flavanols monomères (catéchol, épicatechol, gallocatéchol et épigallocatechol) ont été isolés [21] (*figure 43*).

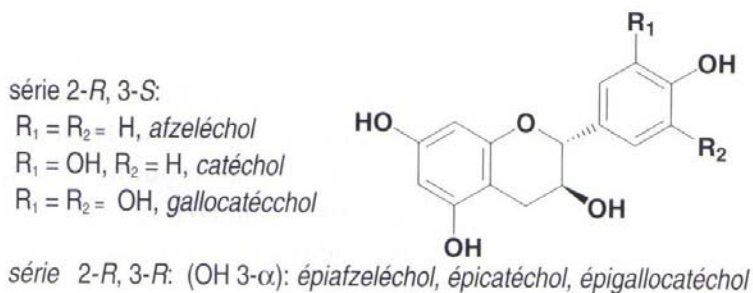
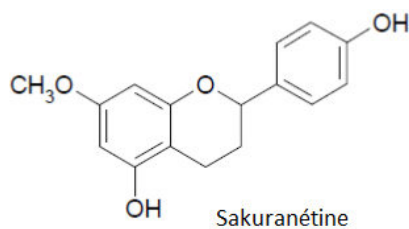
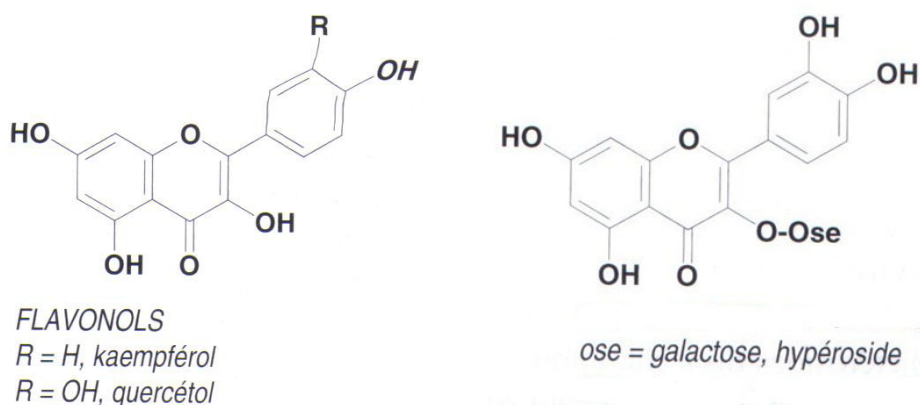


Figure 43 : Flavonoïdes présents dans la feuille de cassis [20,26]

### 2.2.3.1.2 Proanthocyanidols

Les proanthocyanidols ou tanins condensés sont des polymères de flavanols. L'élément structural de base de ces polymères est un flavan-3-ol : catéchol et épicatechol constitutifs des procyanidols, gallocatéchol et épigallocatéchol constitutifs des prodelphinidols [20].

Des oligomères proanthocyaniques et particulièrement la prodelphinidine sont présents dans la feuille de cassis [21]. Les prodelphinidols dimères (*figure 44*) et trimères seraient, pour partie, le support de l'activité anti-inflammatoire des feuilles de cassis [20].

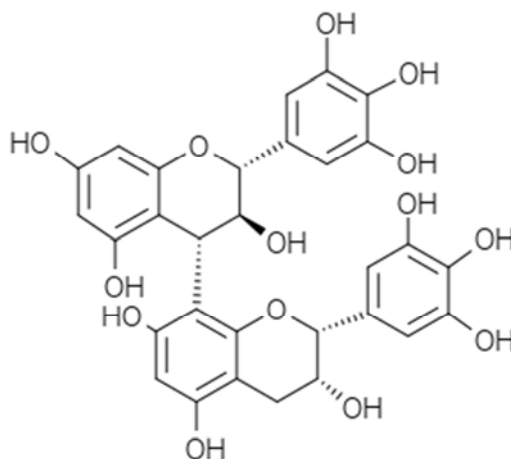


Figure 44 : Structure d'un prodelphinidol dimère : Prodelphinidol B-4

### 2.2.3.1.3 Acides-phénols

Les feuilles de cassis renferment des dérivés de l'acide hydroxycinnamique : acides chlorogénique, caféique et p-coumarique [20,21].

### 2.2.3.2 Huile essentielle

Les feuilles de cassis renferment une faible quantité d'huile essentielle composée principalement de monoterpènes (sabinène, limonène, phellandrène) et de sesquiterpènes.



## 2.2.4 Ortie

### 2.2.4.1 Sels minéraux

Les feuilles d'ortie contiennent plus de 20 % d'éléments minéraux constitués de calcium, potassium, de zinc, fer et de silicates partiellement solubles [21].

### 2.2.4.2 Composés phénoliques

#### 2.2.4.2.1 Flavonoïdes

Les feuilles d'ortie sont riches en flavonoïdes : 3-glucosides et 3-rutinosides du quercétol, du kaempférol et de l'isorhamnétol [21].

#### 2.2.4.2.2 Acides-phénols

Les feuilles d'ortie contiennent de l'acide caféique, de l'acide caféylmalique et de l'acide chlorogénique [21].

#### 2.2.4.2.3 Dérivés coumariniques

Le scopolétole présent dans les feuilles d'ortie a une structure coumarinique (*figure 45*). Les coumarines sont des 2H-1-benzopyran-2-ones [20].

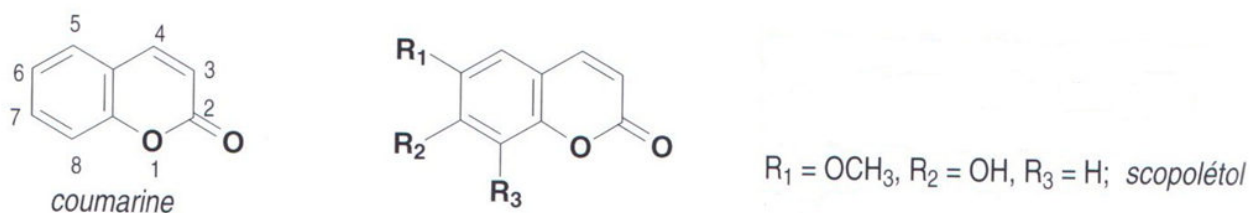


Figure 45 : Structure du scopolétole [20]

### 2.2.4.3 Neuromédiateurs

De faibles quantités d'histamine (0,1 à 0,56 %), de sérotonine (0,02 %) et d'acétylcholine (1%) sont présentes dans les poils urticants [27] (*figure 46*).

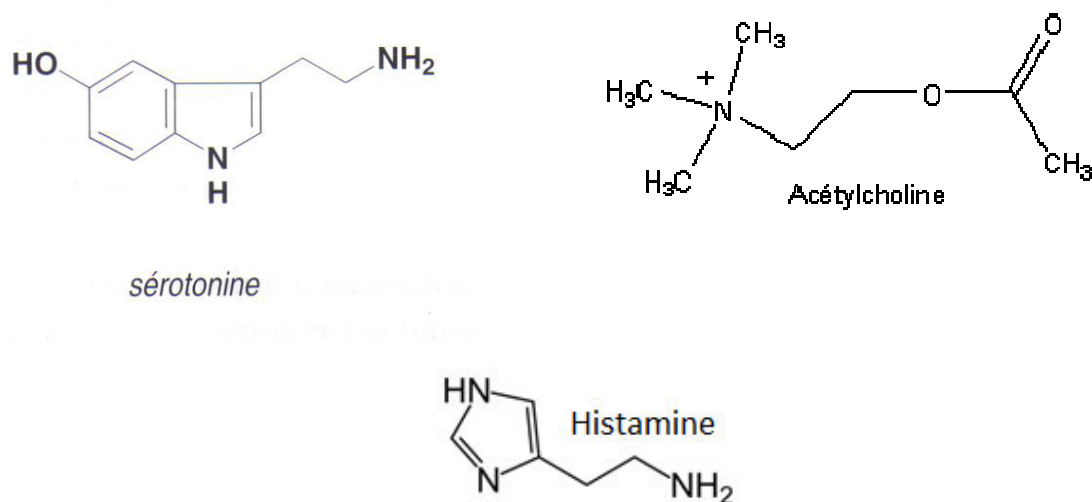


Figure 46 : Neuromédiateurs présents dans les poils urticants de la feuille d'ortie

### 2.2.4.4 Autres constituants

Les feuilles d'ortie contiennent des protéines, des acides aminés libres (30 mg/kg), des vitamines, des lipides, des sucres et du carotène. On note la présence d'acide formique dans les poils urticants [21].

## 2.2.5 Frêne

### 2.2.5.1 Composés phénoliques

#### 2.2.5.1.1 Flavonoïdes

Les feuilles de frêne renferment des flavonoïdes : glucosides du quercétol et du kaempférol, rutoside (*figure 47*) [23,28,29].

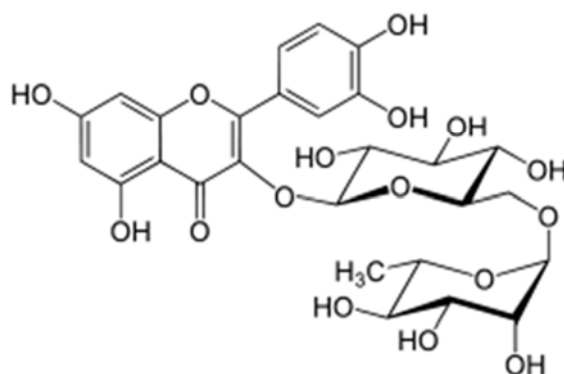
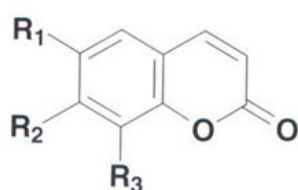
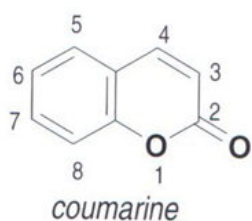


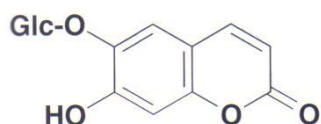
Figure 47 : Structure du rutoside [20]

#### 2.2.5.1.2 Dérivés coumariniques

Les feuilles de frêne contiennent des hétérosides coumariniques : esculoside (*figure 48*) (6-O-glucosyl-esculétol), cichoriine (7-O-glucosyl-esculétol), scopoline (glucoside du scopolétol), fraxoside (glucoside du fraxétol) (*figure 48*) [28,29].



$R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$ ; *esculétol*  
 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$ ; *scopolétol*  
 $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = R_3 = \text{OH}$ ; *fraxétol*



*esculoside*

Figure 48 : Dérivés coumariniques présents dans la feuille de frêne [20]

### 2.2.5.1.3 Acides phénols

On retrouve les acides férulique, caféique, p-coumarique, syringique et vanillique dans les feuilles de frêne [28].

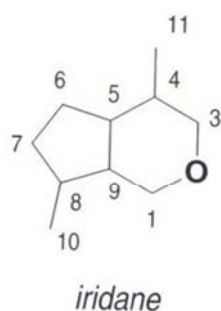
### 2.2.5.1.4 Tanins

Les feuilles de frêne renferment des tanins catéchiques et galliques [23].

## 2.2.5.2 Terpènes

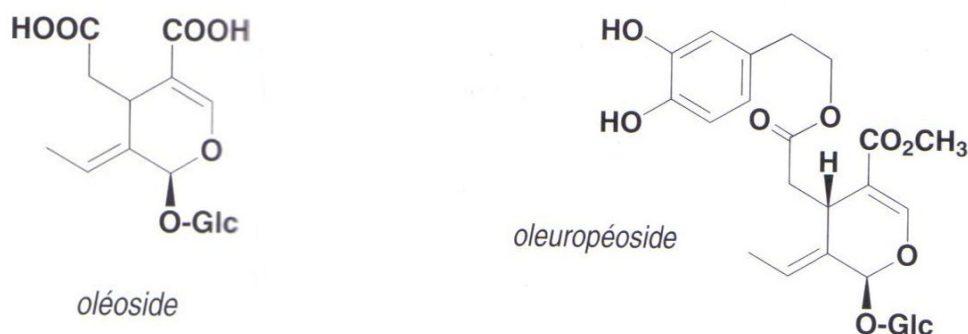
### 2.2.5.2.1 Séco-iridoïdes

Les séco-iridoïdes sont issus des iridoïdes par rupture de la liaison 7,8 du noyau cyclopentanique. Les iridoïdes sont des monoterpènes caractérisés par un squelette cyclopenta[c]pyranique, parfois désigné par le terme d'iridane (*figure 49*) [20].



**Figure 49 : Squelette cyclopenta[c]pyranique des iridoïdes [20]**

Une grande diversité de séco-iridoïdes ont été isolés. On retrouve notamment l'oléoside, l'oleuropéoside (*figure 50*), le ligustroside, l'excelsioside, les ester méthylique (11) et diester méthylique (7,11) de l'oléoside dans les feuilles de *Fraxinus excelsior* [28,29].



**Figure 50 : Séco-iridoïdes isolés de la feuille de frêne [20]**

### 2.2.5.2.2 Triterpènes

On note la présence d'acide ursolique (*figure 51*) ainsi que d'acide bétulinique et de  $\beta$ -sitostérol (*figure 51*) [28].

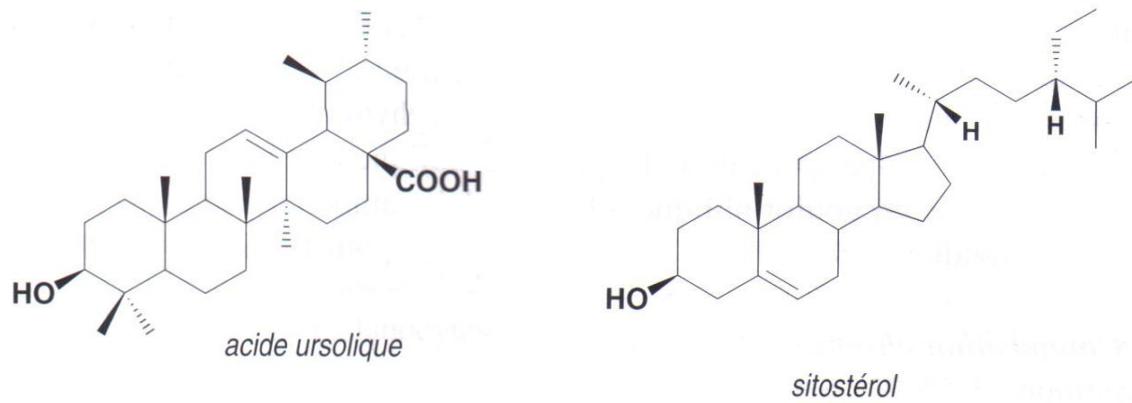


Figure 51 : Triterpènes présents dans la feuille de frêne [20]

### 2.2.5.3 Autres composés

Les feuilles de frêne contiennent du mannitol et des minéraux notamment du potassium [28].

## 2.2.6 Harpagophyton

### 2.2.6.1 Terpènes et stéroïdes

#### 2.2.6.1.1 Iridoïdes

Les iridoïdes sont des monoterpènes caractérisés par un squelette cyclopenta[c]pyranique (figure 49, p.82).

Les racines secondaires renferment des glucosides d'iridoïdes (1 à 3 % de la masse de la racine sèche), surtout de l'harpagoside et de faibles quantités de p-coumaroyl-harpagide, de procumbide et d'harpagide (figure 52). La teneur varie selon l'origine géographique, l'âge de la plante et la saison [20].

Les glucosides d'iridoïdes sont considérés comme les constituants actifs. Cependant l'extrait total a de meilleurs effets que les composants isolés.

Seule une analyse chimique en chromatographie permet de différencier les extraits des deux espèces en révélant la présence de p-coumaroyl harpagide chez *H. zeyheri* et son absence chez *H. procumbens* [23].

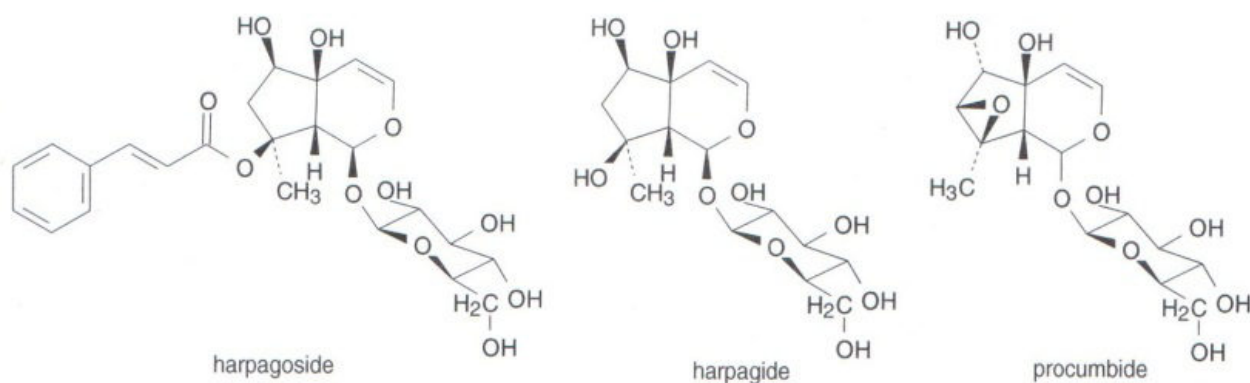


Figure 52 : Iridoïdes présents dans les racines secondaires d'*Harpagophytum procumbens* [21]

#### 2.2.6.1.2 Autres terpènes et stéroïdes

De faibles quantités de phytostérols libres et hétérosidiques, de triterpènes (acide oléanolique), de diterpènes (totaratriénol, mayténoquinone, ferruginol, dérivés du chinane, dimères diterpéniques), de lipides et de cires sont présentes dans les racines secondaires [20,21].

## 2.2.6.2 Composés phénoliques

### 2.2.6.2.1 Hétérosides phénoliques

Les iridoïdes sont accompagnés d'hétérosides phénoliques comme l'actéoside (ou verbascoside) (*figure 53*), l'isoactéoside, les mono- et diacétylactéoside [20,21]. L'actéoside a montré de puissantes propriétés anti-inflammatoires *in vitro* [30].

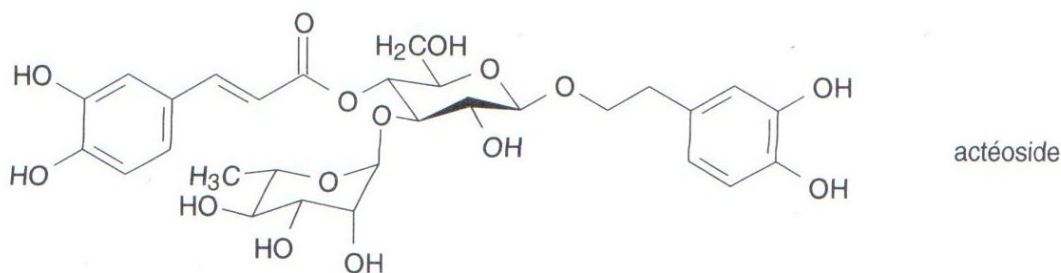


Figure 53 : Structure de l'actéoside (= verbascoside) [20]

### 2.2.6.2.2 Flavonoïdes

Les racines contiennent des flavonoïdes tels que le kaempférol et la lutéoline. Les flavonoïdes contribueraient à l'effet anti-inflammatoire de la drogue.

### 2.2.6.2.3 Acides phénols

La racine secondaire renferme également des acides-phénols tels que les acides caféique, cinnamique et chlorogénique.

### 2.2.6.3 Polysaccharides

La drogue concentre particulièrement des substances hydrosolubles, notamment des polysaccharides (stachyose principalement), mais aussi du raffinose, du saccharose et du glucose.

## 2.2.7 Réglisse

### 2.2.7.1 Saponosides triterpéniques

Les saponosides représentent 2 à 15 % de la masse de la drogue sèche avec principalement la glycyrrhizine (*figure 54*), dénommée aussi « acide glycyrrhizique », et un mélange de sels de potassium et de calcium correspondants. La glycyrrhizine possède un pouvoir sucrant 50 fois supérieur au sucre de canne. Cette molécule libère, par hydrolyse, deux molécules d'acide D-glucuronique et une molécule d'acide glycyrrhétinique. On note la présence de faibles concentrations de nombreux saponosides triterpéniques apparentés [21].

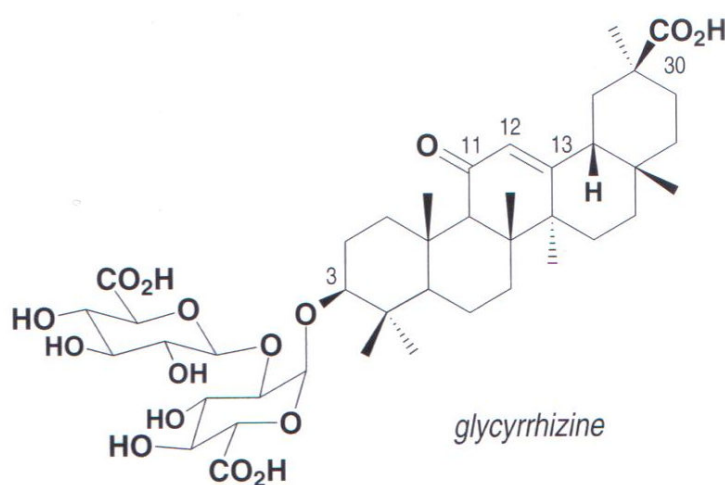


Figure 54 : Structure de l'acide glycyrrhizique (= glycyrrhizine) [20]

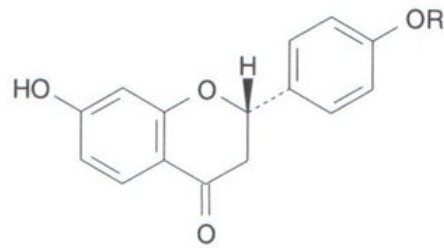
### 2.2.7.2 Composés phénoliques

#### 2.2.7.2.1 Flavonoïdes

De très nombreux flavonoïdes ont été identifiés : des flavones, la liquiritigénine et son 4'-O-glucoside (= liquiritine) (*figure 55, p.88*), une chalcone, l'isoquiritiénine et son 4-O-glucoside (= isoliquiritine) (*figure 55, p.88*), des flavanones (glabrol), des flavanonols, des flavones et des isoflavones (glabrone, formononétine), des isoflavanes (licoricidine) [21].

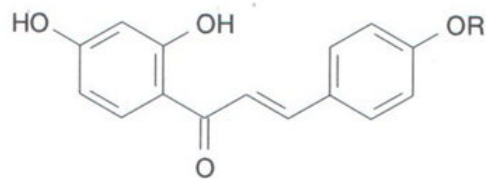
Les composés majoritaires, liquiritine et isoliquiritine, sont en partie hydrolysés au cours du séchage [20].





liquiritigénine : R = H

liquiritine : R = glucose



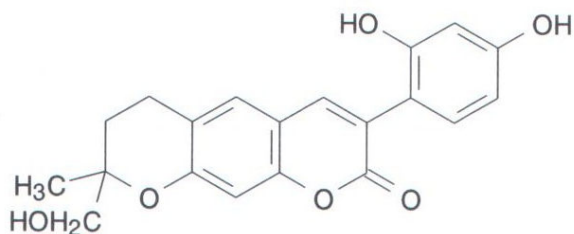
isoliquiritigénine : R = H

isoliquiritine : R = glucose

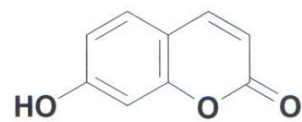
**Figure 55 : Principaux flavonoïdes isolés de la racine de réglisse [21]**

### 2.2.7.2.2 Coumarines

La drogue contient des coumarines : ombelliférone (*figure 56*), herniarine, la glycoumarine et la licoypyranocoumarine (*figure 56*) [21].



licopyranocoumarine



ombelliférone

**Figure 56 : Coumarines présentes dans la racine de réglisse [20]**

### 2.2.7.3 Polysaccharides

La racine de réglisse renferme 25 à 30 % d'amidon [20] et environ 10 % d'autres polysaccharides dont le constituant majeur est le glycyrrhizane GA ainsi que deux autres polysaccharides acides GPI et GPII respectivement à effets immunomodulateur et mitogène [21]

## 2.2.8 Curcuma

### 2.2.8.1 Les curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des 1,7-diaryl-hepta-1,6-diène-3,5-diones ; ce sont les principes colorants du rhizome. La teneur en curcuminoïdes du rhizome varie beaucoup selon le cultivar ; elle peut atteindre 8 %. Le composant majoritaire est la curcumine. Les autres pigments pondéralement importants sont le monodesméthoxycurcumine et le bisdesméthoxycurcumine [20] (*figure 57*).

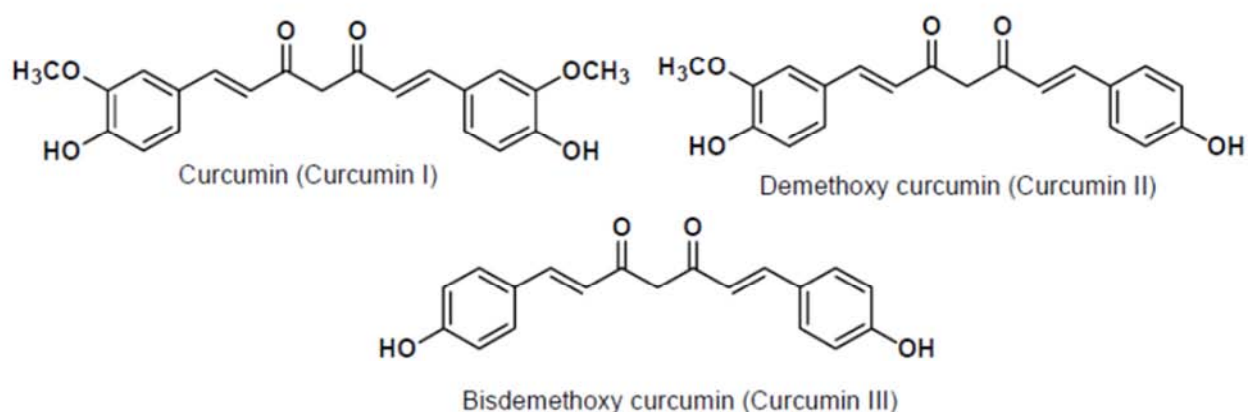


Figure 57 : Structure des trois curcuminoïdes majeurs présents dans le rhizome de curcuma [31].

### 2.2.8.2 Huile essentielle

Le rhizome de curcuma renferme 25 à 60 mL/kg d'une huile essentielle composée majoritairement de sesquiterpènes [20]: le zingibérène, les  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\delta$ -curcumènes et le  $\beta$ -sesquiphellandrène (*figure 58*) et des cétones : turmérone (*figure 58*), curlone, germacrone [20,21].

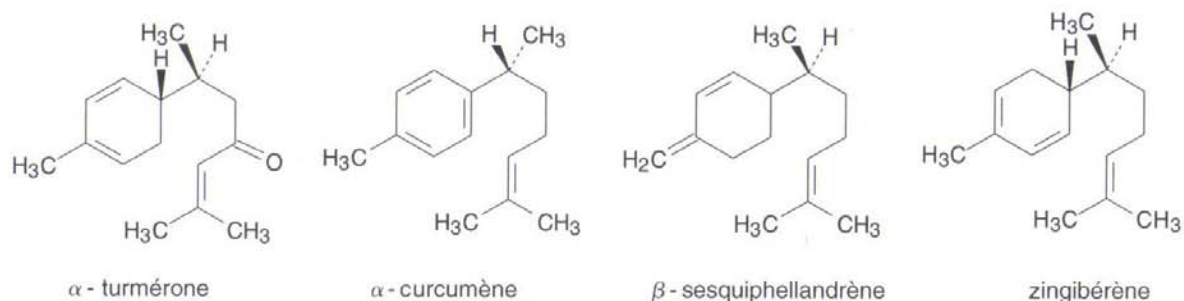


Figure 58 : Principaux constituants de l'huile essentielle du rhizome de curcuma [21]

### **2.2.8.3 Glucides**

Le rhizome de curcuma est riche en amidon, il en renferme 40-50 %. Des arabino-galactanes (les ukonanes) sont également présents [20].

## 3 Evaluation des plantes anti-inflammatoires : les données expérimentales

### 3.1 Etude pharmacologique

La recherche d'une action anti-inflammatoire vise à reproduire chez l'animal un phénomène inflammatoire aigu ou chronique qui sera traité par les plantes étudiées. Le test de l'œdème à la carragénine est le plus pratiqué ; il consiste à administrer dans la patte de rat une petite quantité de carragénine qui induit une inflammation locale en quelques heures. On mesure le volume de la patte chaque heure pendant 6 heures et à 24 heures. Ainsi on détermine l'inflammation des rats témoins non traités et l'effet anti-inflammatoire des substances et du produit de référence administrés aux rats traités. Ces techniques *in vivo* sont complétées par des essais *in vitro* qui renseignent sur le mécanisme d'action [23].

Parmi les plantes que nous venons de présenter, certaines possèdent également une activité analgésique périphérique démontrée *in vivo*. La recherche d'une action antidouleur s'effectue avec deux types de tests. Le test du *writhing* met en évidence une action analgésique mineure, les souris reçoivent une injection d'une substance douloureuse comme l'acide acétique qui induit des étirements des pattes et des contractions. Le test de la plaque chauffante montre une action analgésique majeure ou opioïde : les souris sont déposées sur une plaque chauffée à 56°C, on mesure le temps de réaction de l'animal à la perception de la chaleur [23].

L'étude des mécanismes d'action mis en jeu permet d'expliquer l'effet anti-inflammatoire et antalgique de ces plantes.

### **3.1.1 Saule**

#### ***3.1.1.1 Mise en évidence de l'effet antalgique***

L'effet antalgique d'un extrait aqueux standardisé d'écorce de saule (STW 33-I) a été évalué *in vivo* sur des rats dans le test Randall-Sellito qui consiste à exercer une pression croissante sur la patte. L'effet anti-nociceptif de l'extrait à 50-150 mg/kg par voie orale est comparable à celui de 150 mg/kg d'acide acétylsalicylique (ASA) et son effet est aussi rapide. Des effets dose-dépendants de l'extrait correspondant à ceux de l'acide acétylsalicylique aux mêmes doses ont été observés dans le test du *writhing* chez des souris [32].

#### ***3.1.1.2 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo***

Le profil pharmacologique de l'extrait aqueux standardisé d'écorce de saule (STW 33-I) a été comparé à celui de celui de l'acide acétylsalicylique dans divers modèles de l'inflammation *in vivo*. Des effets dose-dépendants de cet extrait correspondant à ceux observés avec l'acide acétylsalicylique ont été constatés dans des modèles d'inflammation aiguë et chronique.

Les fractions de STW 33-I ont ainsi été testées dans l'œdème de patte de rat induit par carragénine. Dans ce test, une dose orale de 150 mg/kg de STW 33-I a approximativement le même effet que 150 mg/kg d'acide acétylsalicylique sur la réduction de l'œdème [32].

Le même extrait a été testé sur des rats avec la méthode de la poche d'air afin d'élucider son mécanisme d'action comme agent anti-inflammatoire. Dans ce modèle d'inflammation aiguë, de l'air est injecté par voie sous-cutanée dans le dos du rat afin de créer une poche dans laquelle va s'accumuler l'exsudat inflammatoire après l'injection de carragénine induisant l'inflammation. Les traitements avec l'ASA, le célécoxib ou l'extrait STW 33-I suppriment complètement l'exsudat inflammatoire. L'effet de l'extrait STW 33-I est dose-dépendant. Toutes ces substances réduisent l'infiltration leucocytaire d'environ 50 à 60 % [33]. Les effets sur les cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et IL-6) ainsi que sur les prostaglandines et l'activité sur les radicaux libres ont été étudiés et sont reportés dans la partie suivante sur les mécanismes d'action.

#### ***3.1.1.3 Mécanismes d'action***

##### **3.1.1.3.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

Les effets des extraits d'écorce de saule sur le métabolisme de l'acide arachidonique diffèrent selon le type d'extrait (aqueux ou éthanolique) et les fractions utilisées et en fonction de la lignée cellulaire utilisée *in vitro*. Néanmoins ces différents extraits ont un commun une activité inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclooxygénase-2 et une activité inhibitrice de la voie de la lipoxygénase.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence l'action inhibitrice de l'extrait aqueux d'écorce de saule sur la synthèse des prostaglandines avec une efficacité comparable à l'indométacine ou à l'acide acétylsalicylique [33,34]. L'extrait aqueux d'écorce de saule inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition de l'activité de la COX-2. L'extrait STW 33-I n'est pas un inhibiteur sélectif de la COX-2 contrairement au célécoxib. En effet, l'activité de la COX-1, mesuré par le taux de thromboxane B2, est inhibée par l'extrait STW 33-I avec la même efficacité que l'ASA bien que l'effet soit moins marqué que sur la COX-2 [33].

En étudiant les effets de l'extrait éthanolique *Salix* 1520L sur l'activité de la COX-2, Fiebich et Chrubasik ont remarqué que ni l'extrait, ni la salicine ou le salicylate n'ont d'impact sur l'activité enzymatique de la cyclooxygénase. Ceci suggère que l'extrait exerce son effet en amont de la COX-2 par exemple par inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> qui génère l'acide arachidonique, substrat de la COX-2 [35] ou par inhibition de l'expression de l'ARNm de la COX-2.

Bonaterre a étudié *in vitro* l'effet de l'extrait aqueux d'écorce de saule STW 33-I et sa fraction soluble E sur l'expression des ARNm de COX-2 et COX-1 sur différentes lignées cellulaires. Sur monocytes humains activés par LPS et IFN- $\gamma$ , des effets inhibiteurs similaires au diclofénac et à l'ASA ont été observés sur l'expression de l'ARNm de la protéine COX-2 [36]. Sur une lignée cellulaire de carcinome de colon HT-29, l'extrait STW 33-I et sa fraction E augmentent l'expression d'ARNm de COX-1 contrairement à l'ASA qui inhibe COX-1 et COX-2. Le taux d'ARNm COX-2 reste inchangé avec l'extrait STW 33-I ou faiblement diminué avec la fraction E. Cette observation pourrait expliquer le rôle protecteur gastrique et l'absence d'ulcère induit par le traitement par l'extrait d'écorce de saule contrairement à l'ASA [37].

En plus de l'inhibition de la voie de la cyclooxygénase, l'extrait d'écorce de saule présente une activité inhibitrice de la voie des lipoxygénases. L'extrait STW 33-I montre une bonne activité inhibitrice sur la libération des leucotriènes LTB<sub>4</sub> aussi bien à faible dose (50 mg/kg) qu'à haute dose (150 mg/kg) et est plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans la suppression des leucotriènes [33].

Une étude pharmacologique réalisée *in vitro* signale la contribution des polyphénols et des flavonoïdes dans l'effet de l'écorce de saule sur l'inhibition des enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique. Nahrstedt a étudié l'effet de l'extrait aqueux STW 33-I et les différentes fractions de l'extrait d'écorce de saule sur les cyclooxygénases COX-1 et COX-2 ainsi que sur la 5-LOX, *in vitro* sur granulocytes humains. Les plus fortes inhibitions ont été constatées avec les fractions A sur COX-1 et COX-2 et B sur la 5-LOX, lesquelles contiennent essentiellement des polyphénols. La fraction A, contenant principalement des polyphénols, inhibe complètement la COX-2 alors que la fraction D contenant la salicine n'a aucun effet inhibiteur sur la COX-1, COX-2 et 5-LOX. Ces résultats suggèrent que d'autres fractions que la salicine contribueraient à l'effet anti-inflammatoire de l'extrait [32].

### 3.1.1.3.2 Action sur le PAF

Outre sa puissante action d'agrégant plaquettaire, le PAF (*platelet activating factor*) active une série de fonctions pro-inflammatoires sur diverses cellules dont la dégranulation des neutrophiles.

Tunon a étudié *in vitro* l'effet de divers extraits aqueux de plantes réputées anti-inflammatoires dans la médecine suédoise. Ainsi les extraits de *Filipendula ulmaria*, *Salix caprea*, et *Urtica dioica* ont été testés sur l'inhibition des prostaglandines et l'exocytose d'élastase induite par le PAF. L'extrait d'écorce de *Salix caprea* montre une puissante inhibition de l'exocytose d'élastase de neutrophiles humains induite par le PAF. L'inhibition est de 87 % pour l'extrait d'écorce de saule à 0,25 mg/mL alors que le composé de référence, un inhibiteur spécifique du PAF, induit une inhibition de 60 % de l'exocytose [34].

### 3.1.1.3.3 Action sur la synthèse de NO

La NO-synthase inductible, appelée iNOS, apparaît dans les macrophages, les neutrophiles et les hépatocytes sous l'influence de cytokines, notamment de l'IL-1, du TNF, de l'IFN- $\gamma$  et de lipopolysaccharides. L'induction de cette NO-synthase entraîne une libération prolongée et très importante de monoxyde d'azote (NO). Le monoxyde d'azote, qui possède différentes fonctions biologiques, est souvent utilisé comme marqueur de l'inflammation. Entre autres, le NO module l'activité de la COX-2 de façon GMPc dépendante et joue un rôle critique dans la libération de PGE<sub>2</sub> par activation directe de la COX-2 [38].

L'extrait aqueux d'écorce de saule montre une action inhibitrice sur la production de NO. L'augmentation de la formation de NO dans les monocytes activés par IFN- $\gamma$ /LPS est significativement réduite après 48 h de traitement avec STW 33-I ou sa fraction hydrophile à 10  $\mu$ g/mL. Cette réduction est similaire à celle obtenue avec le diclofénac ou l'acide acétylsalicylique à 30  $\mu$ g/mL [36].

### 3.1.1.3.4 Action sur les cytokines pro-inflammatoires : TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine importante dans le processus inflammatoire. Elle est augmentée dans les maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde. L'interleukine-1 et l'interleukine-6 interviennent également dans les processus inflammatoires.

Les effets de l'extrait STW 33-I sur l'expression de TNF- $\alpha$  ont été étudiés *in vivo* et *in vitro* dans divers modèles d'inflammation. L'inhibition de l'expression de TNF- $\alpha$  par l'extrait d'écorce de saule est aussi efficace qu'avec l'acide acétylsalicylique, le célécoxib ou le diclofénac [33,36]. L'extrait éthanolique *Salix* 1520L et l'extrait aqueux STW 33-I ont montré une action inhibitrice *in vitro* et *in vivo* sur la libération d'IL-1 et d'IL-6 similaire aux AINS classiques [33,35].

### **3.1.1.3.5 Action sur le facteur de transcription NF- $\kappa$ B**

L'activation de la transcription du facteur NF- $\kappa$ B est élevée dans diverses maladies inflammatoires. Le facteur NF- $\kappa$ B est responsable de l'augmentation de certains gènes pro-inflammatoires.

Bonaterra a étudié l'effet de l'extrait aqueux standardisé d'écorce de saule STW 33-I sur la translocation de la sous-unité p65 du facteur NF- $\kappa$ B du cytoplasme vers le noyau sur macrophages activés par LPS. Les résultats montrent que l'extrait STW 33-I inhibe la translocation de la sous-unité p65, prévenant ainsi l'activation du facteur NF- $\kappa$ B, avec un effet similaire au diclofénac et à l'ASA [36].

### **3.1.1.3.6 Activité anti-oxydante**

Dans l'étude de Khayyal, l'extrait aqueux STW 33-I présente une activité anti-oxydante intéressante, nettement supérieure à celle de l'ASA et du célécoxib. La présence de polyphénols dans l'extrait d'écorce de saule STW 33-I joue probablement un rôle significatif dans cette activité [33].



## **3.1.2 Reine-des-prés**

### **3.1.2.1 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire et antalgique *in vivo***

Aucune étude *in vivo* sur l'action anti-inflammatoire et antalgique de la reine-des-prés n'est recensée.

### **3.1.2.2 Mécanismes d'action**

#### **3.1.2.2.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

Des extraits aqueux de feuilles de *Filipendula ulmaria* réduisent *in vitro* la synthèse des prostaglandines impliquées dans les processus inflammatoires par une action inhibitrice de la cyclooxygénase et en inhibant le facteur d'activation des plaquettes [23,34].

Dans une étude évaluant les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires de seize extraits aqueux de plantes du Limousin, l'inhibition de la 5-LO a été testée. *Filipendula ulmaria* a montré la plus forte activité inhibitrice avec une IC50 de 0,46 mg/mL [39].

#### **3.1.2.2.2 Activité immunomodulatrice**

Une étude *in vitro* s'est intéressée à l'activité immunomodulatrice de *Filipendula ulmaria*. Halkes a étudié l'effet d'extraits de fleurs et parties aériennes de *Filipendula ulmaria* sur l'activité du complément et sur la production des lymphocytes T. Les extraits méthanoliques et à l'acétate d'éthyle montrent une forte activité inhibitrice du complément. Un effet inhibiteur de la prolifération des lymphocytes T est observé *in vitro* sans cytotoxicité [40].

#### **3.1.2.2.3 Action sur l'élastase**

L'extrait de *Filipendula ulmaria* présente une forte activité inhibitrice sur la libération d'élastase par les neutrophiles. Il a été suggéré que les tanins pourraient être en partie responsables de cette inhibition [34,41].

#### **3.1.2.2.4 Activité anti-oxydante**

Les extraits aqueux et éthanoliques des parties aériennes de reine-des-prés ont montré une activité anti-oxydante prononcée lors de divers tests antioxydants [39,42–44]. La composition phénolique de l'extrait joue un rôle prépondérant dans l'activité anti-oxydante [39].

### **3.1.3 Cassis**

#### **3.1.3.1 Mise en évidence de l'effet antalgique**

Un lyophilisat de feuilles, obtenu après macération dans l'alcool à 15 % présente un effet antalgique d'origine périphérique obtenu chez la souris dans le test du *writhing* de douleur induite par l'acide acétique [45].

#### **3.1.3.2 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo**

L'activité anti-inflammatoire de *Ribes nigrum* a été évaluée *in vivo* avec le test de l'œdème de patte de rat induit par carragénine. L'extrait hydroalcoolique de feuille de cassis et les proanthocyanidols isolés inhibent significativement l'œdème. L'extrait de feuille de cassis à 10 mL/kg par voie orale s'est montré aussi efficace que l'indométacine et que l'acide niflumique aussi bien en traitement aigu qu'en traitement chronique [46–48].

#### **3.1.3.3 Mécanismes d'action**

Diverses études se sont intéressées à l'action des proanthocyanidols isolés de *Ribes nigrum*, considérés comme étant les principes actifs de la drogue, afin d'élucider son mécanisme d'action anti-inflammatoire.

##### **3.1.3.3.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

Les proanthocyanidols isolés de *Ribes nigrum* ont été étudiés *in vitro* pour leur effet inhibiteur de la COX-1 et de la COX-2. Les résultats montrent que le gallocatéchol inhibe préférentiellement la COX-2 dès  $10^{-5}$  M. On observe le même phénomène avec le dimère de gallocatéchol [47].

##### **3.1.3.3.2 Action sur la synthèse de NO**

Les proanthocyanidols de *Ribes nigrum* à 30 mg/kg réduisent significativement le taux de NO dans l'exsudat pleural de rat induit par carragénine [47].

##### **3.1.3.3.3 Action sur les cytokines pro-inflammatoires : TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ et l'IL-6**

L'effet des proanthocyanidols sur la libération des cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6 a été étudié sur l'exsudat pleural de rat induit par carragénine. Les proanthocyanidols de *Ribes nigrum* diminuent le taux de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  mais n'affecte pas le taux d'IL-6 [47].

#### **3.1.3.3.4 Action sur les molécules d'adhésion**

Une étude *in vivo* et *in vitro* s'est intéressée à l'effet des proanthocyanidols de feuilles de *Ribes nigrum* sur l'expression des molécules d'adhésion cellulaires ICAM-1 et VCAM-1. *In vivo*, les proanthocyanidols ne réduisent pas significativement l'expression des molécules d'adhésion à la surface des leucocytes mais réduisent significativement la production des molécules d'adhésion de la cellule endothéliale. *In vitro*, les études immunohistochimiques indiquent une diminution dose dépendante de l'expression de VCAM-1 et ICAM-1 dans des tissus pulmonaires. De plus, les proanthocyanidols réduisent la production d'ARNm d'ICAM-1. Les auteurs suggèrent que l'effet inhibiteur de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire par les proanthocyanidols pourrait être médié par la régulation du facteur de transcription AP-1 [48].

#### **3.1.3.3.5 Activité anti-oxydante**

Les extraits de feuilles de cassis possèdent une forte activité anti-oxydante démontrée *in vitro* dans les essais classiques mais aussi dans les modèles cellulaires tels que les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles. Les extraits inhibent fortement l'activité de la myéloperoxidase bien qu'ils n'empêchent pas leur libération par les neutrophiles [49].

### 3.1.4 Ortie

#### 3.1.4.1 Mise en évidence de l'effet antalgique

La méta-analyse de Chrubasik sur les propriétés pharmacologiques des parties aériennes d'ortie cite diverses études évaluant l'effet antalgique sur l'animal. Dans le test à l'acide acétique effectué sur des souris, l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* administré par voie intrapéritonéale produit un effet antalgique dose-dépendant [50]. Dans le test de la plaque chauffante sur des souris, l'extrait aqueux d'ortie à 1200 mg/kg par voie intrapéritonéale a apporté une bonne résistance face aux stimuli thermiques. Dans une autre étude, l'extrait éthanolique administré par voie orale ou intrapéritonéale est inefficace dans le test de la plaque chauffante [51].

Dans l'étude de Marrassini évaluant l'activité antinociceptive des parties aériennes d'*Urtica urens*, les résultats montrent un effet antalgique significatif dans la douleur induite chimiquement chez des souris. En revanche, l'activité analgésique n'est pas significative dans le test de la plaque chauffante. Ces données indiquent une action analgésique périphérique et une absence d'action centrale [52].

#### 3.1.4.2 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo

L'extrait éthanolique d'*Urtica urens* a été testé dans deux modèles d'inflammation différents mettant en jeu des mécanismes d'action anti-inflammatoire distincts.

L'extrait éthanolique d'*Urtica urens* administré par voie intra-péritonéale a montré une inhibition significative de l'œdème de patte de rat induit par carragénine avec une efficacité maximale à 5 h et comparable à l'indométacine. L'injection de carragénine entraîne une réaction se déroulant en deux phases. Pendant la première phase, durant la première heure, les médiateurs impliqués sont l'histamine, la sérotonine et la bradykinine tandis que les prostaglandines sont impliquées dans la seconde phase (3-5 h). En tenant compte de cette indication, il a été proposé que l'effet observé pourrait être dû à la capacité de l'extrait à inhiber la synthèse des prostaglandines par la voie de la cyclooxygénase [52].

Marrassini a également testé cet extrait sur des souris dans le test de l'œdème d'oreille induit par application locale d'une solution d'acétone (TPA). L'extrait administré localement n'est pas efficace sur l'œdème contrairement à l'indométacine. L'œdème de souris induit par TPA exerce un effet inflammatoire par l'activation de la protéine kinase C avec pour conséquence la stimulation de la phospholipase A<sub>2</sub>, c'est pourquoi les inhibiteurs de la phospholipase A<sub>2</sub> seraient plus efficaces dans ce modèle d'inflammation [52].

### **3.1.4.3 Mécanismes d'action**

#### **3.1.4.3.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

L'effet inhibiteur de la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique d'un extrait hydroalcoolique de feuilles d'*Urtica dioïca*, ainsi que de l'un de ses composants phénoliques majeur, l'acide caféylmalique, a été évalué par Obertreis sur des granulocytes basophiles de rats leucémiques. Dans cette étude, l'extrait hydroalcoolique de feuilles d'ortie et l'acide caféylmalique présentent une activité inhibitrice sur la cyclooxygénase [53,54].

Dans une étude s'intéressant au mécanisme d'action de l'ortie dans la rhinite allergique, un extrait hydroalcoolique de feuilles d'*Urtica dioïca* et ses principaux composants ont montré *in vitro* une inhibition de la COX-1 et COX-2 ainsi qu'une inhibition de l'*Hematopoietic Prostaglandin D<sub>2</sub> synthase* (HPGDS) qui bloque spécifiquement la production de Prostaglandine D<sub>2</sub> [55].

L'extrait aqueux de feuilles d'ortie ne présente pas d'effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines contrairement à l'extrait éthanolique. En effet, les résultats observés avec un extrait aqueux de feuilles d'*Urtica dioïca* n'ont pas montré d'effet significatif sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, l'extrait montre même un effet négatif sur l'inhibition de la cyclooxygénase (-7 %) indiquant une stimulation de l'activité enzymatique [34].

Concernant la synthèse des produits de la 5-lipoxygénase, l'extrait hydroalcoolique montre un effet inhibiteur partiel et l'extrait aqueux de feuilles d'*Urtica dioïca* montre une faible activité inhibitrice sur la lipoxygénase [39]. L'acide caféylmalique isolé inhibe la synthèse du leucotriène B<sub>4</sub> de façon concentration dépendante. En tenant compte de sa teneur dans l'extrait hydroalcoolique de feuilles d'*Urtica dioïca*, l'acide caféylmalique est un principe actif de la plante mais pas le seul [53].

#### **3.1.4.3.2 Action sur la synthèse de NO**

L'effet de l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* a été évalué sur la production de NO sur macrophages activés par LPS. La production de NO est inhibée par l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* à des doses allant de 50 à 500 µg/mL sans affecter la viabilité cellulaire. Cependant l'extrait n'altère pas l'expression de la protéine iNOS. Cela indique que l'effet inhibiteur de la production de NO par l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* n'est pas dû à un effet suppresseur de la transcription ou de la traduction de la protéine iNOS dans les macrophages stimulés par LPS [56].

### 3.1.4.3.3 Action sur les cytokines pro-inflammatoires : TNF- $\alpha$ et IL-1 $\beta$

Un extrait de feuilles d'*Urtica dioïca* a été étudié pour ses effets sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires stimulée par LPS sur sang total humain de volontaires sains. Le sang total humain stimulé par LPS montre une forte augmentation de TNF- $\alpha$  et d'interleukine-1 $\beta$ . La concentration en TNF- $\alpha$  et en IL-1 $\beta$  est significativement réduite par l'extrait de feuilles d'ortie de façon dose-dépendante. En revanche, l'extrait ne montre pas d'inhibition sur la stimulation d'IL-6 induite par LPS [53,54,57].

### 3.1.4.3.4 Activité immunomodulatrice

L'effet immunomodulateur de l'extrait de feuilles d'ortie a été étudié *in vitro* en déterminant l'effet sur les cytokines produites par les lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th1 et Th2. Ces deux types de cytokines exercent un contrôle réciproque l'une sur l'autre. Les cytokines de type Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2) inhibent le développement de réponses de type Th2 et les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10) inhibent le développement des réponses de type Th1. L'extrait de feuilles d'ortie inhibe de façon dose-dépendante l'expression de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$ . Ces deux cytokines sont spécifiques de la production de Th1. En opposition, la production de l'IL-4, spécifique de Th1 est stimulée [54].

### 3.1.4.3.5 Action sur le facteur de transcription NF- $\kappa$ B

Riehemann a montré que l'extrait de feuilles d'ortie inhibe l'activation du facteur NF- $\kappa$ B en empêchant la dégradation de sa sous-unité inhibitrice I $\kappa$ B- $\alpha$ . L'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'*Urtica* pourrait être en grande partie due à son effet inhibiteur sur l'activation du facteur NF- $\kappa$ B [58].

### 3.1.4.3.6 Action sur le PAF

Dans l'étude de Tunon, un extrait aqueux de feuilles d'*Urtica dioïca* présente une puissante activité inhibitrice de l'exocytose de l'élastase des neutrophiles induite par le PAF (*platelet activating factor*). L'extrait à 0,25 mg/mL inhibe 93 % de l'exocytose de l'élastase induite par le PAF. Dans cette étude, les effets de l'acétylcholine, de l'histamine et de la sérotonine, présents en faible quantité dans la plante, ont été testés sur l'inhibition de l'exocytose de l'élastase induite par le PAF. L'acétylcholine et la sérotonine ne montrent aucune activité inhibitrice dans ce test. L'histamine inhibe très faiblement l'exocytose induite par le PAF. L'histamine semble en partie responsable de l'effet inhibiteur de l'extrait sur le PAF-test [34].

### **3.1.4.3.7 Action sur les enzymes dégradant la matrice extracellulaire**

#### **3.1.4.3.7.1 Action sur les métalloprotéases matricielles**

Les métalloprotéases matricielles (MMP, *Matrix MetalloProteinases*) sont des protéases capables de dégrader tous les composants de la matrice extra-cellulaire. Elles participent au remodelage tissulaire. Une augmentation trop importante de leur expression est notamment impliquée dans les maladies inflammatoires chroniques.

L'extrait de feuilles d'ortie (*Urtica dioïca/Urtica urens*) Hox alpha est utilisé dans le traitement de maladies rhumatismales. Ses effets ont été testés *in vitro* sur l'expression des *matrix metalloproteinase-1, -3 et -9* (MMP-1, -3, -9). L'extrait Hox alpha supprime significativement l'expression des MMP-1, -3 et -9 induite par l'IL-1 $\beta$  sur chondrocytes [54,59].

#### **3.1.4.3.7.2 Action sur la tryptase mastocytaire**

Les tryptases sont des protéases du mastocytes et du basophile libérées de manière continue sous forme immature et de manière brutale sous forme mature lors de la dégranulation. Après leur libération, les tryptases matures seraient impliquées dans la dégradation et le remodelage des matrices extracellulaires, dans la production de médiateurs pro-inflammatoires, dans le recrutement par chimiotactisme des neutrophiles et des éosinophiles et dans l'activation des monocytes et des macrophages.

L'extrait hydralcoolique de feuilles d'*Urtica dioïca* ainsi que plusieurs de ses composants inhibent *in vitro* l'activité de la tryptase mastocytaire [55].

### **3.1.4.3.8 Activité anti-oxydante**

Parmi les seize plantes étudiées par Trouillas pour leurs propriétés anti-oxydante, anti-inflammatoire et anti-proliférative, l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* a montré la plus faible activité anti-oxydante [39].

Cependant, dans une autre étude, l'extrait aqueux d'*Urtica dioïca* montre une puissante activité anti-oxydante. Lors de divers tests évaluant la capacité anti-oxydante, l'extrait présente une activité équivalente et supérieure à l' $\alpha$ -tocophérol [50].

### **3.1.5 Frêne**

La plupart des études sur le frêne sont menées avec de l'écorce de frêne du genre *Fraxinus*.

#### **3.1.5.1 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo**

Un extrait soluble et un extrait méthanolique d'écorce de *Fraxinus japonica*, de même que l'esculétol et l'esculoside, se sont montrés efficaces pour inhiber l'œdème de patte de rat induit par carragénine [29].

#### **3.1.5.2 Mécanisme d'action**

##### **3.1.5.2.1 Inhibition du complément**

Les glucosides purs de séco-iridoïdes ont été étudiés pour leur action anti-complément et leur capacité à empêcher l'activation du complément induite par venin de cobra sur sérum humain. Les résultats montrent que la plupart des séco-iridoïdes ont la propriété d'inhiber l'activation de la voie classique et alterne du complément. L'inhibiteur le plus puissant de la voie classique du complément est le ligustroside [29].

L'effet des coumarines (esculétol, esculoside, scopolétol, isoscopolétol, fraxétol, fraxoside) a été évalué *in vitro* sur l'activation du complément par voie classique et alterne. Tous ces composés ont un effet modéré ou faible sur au moins une des voies du complément. Parmi les coumarines testées, le fraxétol possède l'effet inhibiteur le plus puissant sur l'activation de la voie alterne et classique du complément [29].

##### **3.1.5.2.2 Inhibition de la lipoxycgénase**

Les coumarines présentes dans la feuille de frêne (esculétol, esculoside, scopolétol, fraxétol et fraxoside) inhibent la formation des leucotriènes issus de l'acide arachidonique par inhibition de la lipoxycgénase [29].

##### **3.1.5.2.3 Activité anti-oxydante**

L'activité anti-oxydante d'un extrait éthanolique d'écorce de *Fraxinus ornus* et de ses principaux constituants coumariniques a été étudiée *in vitro*. L'extrait éthanolique montre une activité anti-oxydante prononcée. L'activité anti-oxydante du fraxétol et de l'esculétol est supérieure à celle de leurs dérivés glycosylés, le fraxoside et l'esculoside, et comparable à celle d'anti-oxydants connus tels que l'acide caféique [29].



## 3.1.6 Harpagophyton

### 3.1.6.1 Mise en évidence de l'effet antalgique in vivo

L'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* administré par voie intrapéritonéale a un effet protecteur dose-dépendant contre la douleur induite chimiquement par injection intrapéritonéale d'acide acétique. L'harpagophyton possède une activité analgésique périphérique après administration intrapéritonéale comme le montre le test du *writhing* chez la souris [60–62].

Dans le même modèle animal, l'harpagoside est efficace à la dose de 10 mg/kg, ce qui représente le double de la dose d'harpagoside contenue dans 400 mg d'extrait d'*Harpagophytum procumbens*. C'est pourquoi les auteurs en ont conclu que d'autres substances que l'harpagoside étaient impliquées dans l'effet antalgique de l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* [62,63].

D'autre part, lorsque l'extrait et l'harpagoside sont soumis à des conditions acides mimant celles de l'estomac, les substances obtenues administrées par voie intrapéritonéale n'ont plus d'effet antalgique [62].

Dans le test de la plaque chauffante, l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* est inefficace contre la douleur induite thermiquement, tout comme l'acide acétylsalicylique et contrairement à la morphine. L'extrait d'*Harpagophytum procumbens* ne possède donc pas d'activité analgésique centrale [62,63]. Cependant, dans l'étude de Mahomed et Ojewole, l'extrait aqueux de racine d'*Harpagophytum procumbens* a montré un effet antalgique significatif contre les stimuli thermiques dans le test de la plaque chauffante [60].

### 3.1.6.2 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo

#### 3.1.6.2.1 Modèles in vivo d'inflammation aiguë

De nombreux travaux ont montré des effets anti-inflammatoires chez le rat dans les tests subaigus. Des extraits d'*H. procumbens* et d'*H. zeyheri*, administrés par voie intrapéritonéale chez le rat, ont montré un effet anti-inflammatoire dose-dépendant vis-à-vis de l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine [23]. Les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* ont également été testées sur des rats par le test de l'œdème de patte de rat induit par injection d'albumine d'œuf frais. L'extrait aqueux de racine d'*Harpagophytum procumbens* à 400 mg/kg et 800 mg/kg administré par voie intrapéritonéale, comme le diclofénac à 100 mg/kg, induit une réduction significative de l'œdème. Cependant, l'effet anti-inflammatoire de l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* est moins marqué qu'avec le diclofénac [60,64].

Néanmoins, aucun effet anti-inflammatoire n'a été mis en évidence lorsque ces extraits sont administrés par voie orale. Dans l'expérience de Whitehouse, les rats sont prétraités une heure avant l'injection de carragénine soit par un extrait d' *Harpagophytum procumbens* (de 20 à 6000 mg/kg) soit par acide acétylsalicylique (ASA) à 200 mg/kg par voie orale. Les volumes des pattes sont mesurés trois heures après l'injection. Le prétraitement par l'extrait d'*H. procumbens* ne réduit pas l'œdème induit par carragénine (max 20,3 % d'inhibition à 2000 mg/kg) contrairement à l'ASA (51,9 % d'inhibition) [64,65].

Soulimani a testé l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* après administration par différentes voies sur des rats par le test de l'œdème de patte induit par carragénine. Les résultats pharmacologiques montrent clairement que l'extrait aqueux d'*H. procumbens* a un effet anti-inflammatoire dans l'inflammation aiguë dès la dose de 100 mg/kg par administration intrapéritonéale avec un effet maximal à 400 mg/kg (67 % d'inhibition de l'œdème). Quand il est administré par voie orale, l'extrait aqueux n'offre aucune protection contre l'inflammation quelle que soit la dose [66]. Ce résultat est cohérent avec l'observation de Whitehouse [65]. Lorsqu'il est administré par voie intraduodénale, l'extrait aqueux réduit l'inflammation dès la dose de 200 mg/kg avec un effet maximal à 400 mg/kg (60 % d'inhibition de l'œdème). L'absence d'efficacité anti-inflammatoire de l'extrait par voie orale peut être attribuée à sa transition par l'estomac [66]. Un prétraitement par l'acide chlorhydrique de l'extrait semblable aux conditions stomacales rend celui-ci dépourvu de toute activité anti-inflammatoire ; les substances actives pourraient être dégradées dans l'estomac des rongeurs, expliquant les résultats négatifs obtenus par divers auteurs [23,66].

L'harpagoside, administré seul, ne présente aucun effet anti-inflammatoire dans le modèle de l'œdème de patte induit par carragénine et de l'œdème de l'oreille de souris induit par TPA [62].

### **3.1.6.2.2 Modèles in vivo d'inflammation chronique**

Divers résultats sont obtenus pour les modèles *in vivo* d'inflammation chronique induite par adjuvant. Dans l'expérience de Whitehouse *et al*, 1983, une arthrite a été induite chez des rats par injection de *Mycobacterium butyricum* dans la patte. L'œdème est mesuré sur chaque animal. Au jour 11, les rats reçoivent soit de l'eau à 2 mL/kg, soit l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* à 2 mg/kg, soit l'indométacine à 3 mg/kg par jour par voie orale. Le volume des pattes est mesuré à J11, J15 et J17. Les résultats indiquent que l'arthrite induite par adjuvant ne répond pas au traitement par *Harpagophytum* mais répond complètement à l'indométacine en 4 jours [65]. Dans une autre expérience *in vivo* d'arthrite induite par injection de *Mycobacterium butyricum* menée sur des rats, l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* est administré par voie orale à partir du jour de l'injection. Celui-ci n'a pas montré d'activité inhibitrice pendant la phase précoce (à J5) mais a montré une activité inhibitrice significative pendant la phase chronique de l'inflammation (à J14 et J19). La prednisolone, utilisée comme contrôle, montre un effet inhibiteur puissant pendant les deux phases de l'inflammation. L'extrait d'*Harpagophytum procumbens*, par voie orale, montre une activité anti-inflammatoire plus puissante pendant la phase chronique que pendant la phase aiguë dans l'arthrite de rat induite par adjuvant [67].

Dans l'expérience d'Andersen, l'arthrite est induite par injection sous-cutanée de l'adjuvant de Freund (*Mycobacterium butyricum* en suspension dans de l'huile minérale) sur des rats. L'arthrite induite par adjuvant de Freund est utilisée comme modèle d'inflammation chronique car il y a une forte corrélation entre l'efficacité des agents thérapeutiques de ce modèle et dans l'arthrite rhumatoïde chez l'humain. L'extrait éthanolique d'*Harpagophytum procumbens* est testé pour ses propriétés anti-inflammatoires. Les animaux reçoivent soit 1 mL/kg d'eau distillée soit l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* à 25, 50 ou 100 mg/kg de 5 jours après inoculation jusqu'à 40 jours après induction de l'arthrite. Le traitement avec *Harpagophytum procumbens* réduit significativement l'œdème de la patte des animaux de façon dose-dépendante. L'effet anti-inflammatoire est obtenu pour toutes les doses et dès le début du traitement aussi bien en phase aiguë que pendant la phase chronique de l'arthrite [64,68].

### **3.1.6.3 Mécanismes d'action**

#### **3.1.6.3.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

Les effets d'*Harpagophytum procumbens* sur la prostaglandine synthétase (ou cyclooxygénase) ont été étudiés *in vitro* par Whitehouse. Les résultats obtenus ne montrent pas une altération significative de l'activité de la cyclooxygénase par l'harpagophyton. [65]. Les auteurs en concluent que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* n'est pas médiée par l'inhibition de la cyclooxygénase [62,64]. Cependant, différents systèmes *in vitro* étudiant l'activité anti-inflammatoire d'*Harpagophytum procumbens* ont montré un effet inhibiteur sur l'expression de COX-2 [30,69,70].

Dans l'expérience de Gyurkovska, les extraits et préparations développées à partir de deux systèmes *in vitro* d'*Harpagophytum procumbens* ont montré une forte activité anti-inflammatoire liée à leur effet inhibiteur sur l'expression de COX-1 et COX-2 sur macrophages stimulés par LPS [30]. Dans un autre modèle d'inflammation, un extrait éthanolique d'*Harpagophytum procumbens* a montré un effet inhibiteur significatif sur l'expression de COX-2 tandis que l'expression de COX-1 reste inchangée [64,69]. Une autre étude s'est intéressée aux effets d'un extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* sur l'expression de COX-2 et iNOS sur une lignée cellulaire de fibroblastes murins L929 stimulée par LPS. Les résultats obtenus montrent que l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* inhibe l'expression des ARNm de COX-2 et d'iNOS entraînant une inhibition de la synthèse de PGE2. Les auteurs soulignent le rôle majeur du monoxyde d'azote dans la libération de PGE2 par activation directe de COX-2. [64,70].

Les effets contradictoires des extraits d'harpagophyton peuvent être attribués à un manque de standardisation de ces extraits. Deux études ont testés les effets de différentes fractions d'extraits d'harpagophyton à différentes concentrations d'harpagoside sur la synthèse de leucotriènes et de prostaglandines et ont obtenu des effets complètement opposés selon les fractions.

L'une de ces études a testé *in vitro* sur sang total humain les effets de différentes fractions d'extraits d'*Harpagophytum procumbens* sur la biosynthèse de Cys-LT (cystéinyl-leucotriènes) et de TXB2 (thromboxane B2) stimulée par l'ionophore A23187. Les résultats obtenus montrent une inhibition de la biosynthèse de Cys-LT et TXB2, celle-ci étant dépendante de la concentration en harpagoside mais aussi d'autres constituants [71]. De même, l'autre étude a testé sur sang total les fractions d'extraits d'*Harpagophytum procumbens* à différentes concentrations d'harpagoside sur l'activité COX-1 et COX-2. L'activité de COX-2 est évaluée en mesurant la production de PGE2. Une réduction de l'activité de COX-2 est observée avec la fraction A qui contient la plus haute concentration en harpagoside (88,8 %). Au contraire, la fraction B qui contient 56,1 % d'harpagoside et d'autres iridoïdes ainsi que de l'acide cinnamique induit une légère augmentation de la production de PGE2 [72]. Ces études montrent que les différentes fractions ont des effets pharmacologiques complètement différents. Ces fractions peuvent agir en synergie, complémentarité ou antagonisme. Ces données renforcent l'idée que l'efficacité d'*Harpagophytum procumbens* est le résultat d'une action synergique et antagoniste de multiples composants.

Diverses études se sont intéressées à l'effet des composants isolés de l'extrait d'*Harpagophytum*. Ainsi, Huang a testé l'effet de l'harpagoside sur l'ARNm de COX-2 et son expression protéique sur cellules d'hépatocarcinome humain HepG2. L'harpagoside inhibe significativement l'induction de l'ARNm de COX-2 et l'expression protéique correspondante. L'harpagoside ne montre pas d'effet sur COX-1 [73]. Abdelouahab s'est intéressé à l'effet d'un extrait éthanolique d'*Harpagophytum procumbens* et de ses principaux constituants actifs, l'harpagoside, l'harpagide, le 8-coumaroylharpagide et le verbascoside sur la modulation de l'expression de COX-2 sur peau de porc. Le 8-coumaroylharpagide est le constituant le plus efficace sur l'inhibition de COX-2. Au contraire, l'harpagide est capable de promouvoir l'expression de COX-2 et donc d'augmenter la réponse inflammatoire. Cette étude montre le rôle anti-inflammatoire de l'harpagoside, du 8-coumaroylharpagide et du verbascoside et pro-inflammatoire de l'harpagide. L'activité d'un extrait dépend des proportions précises des composants présents dans l'extrait, ce qui peut expliquer les réponses thérapeutiques variables obtenues avec des extraits d'*Harpagophytum procumbens* [74].

De nombreuses études ont été conduites pour évaluer l'effet anti-inflammatoire d'*Harpagophytum procumbens* avec différents modèles *in vivo* et *in vitro* et des extraits variés. Cette variabilité des extraits pourrait expliquer les résultats contradictoires obtenus. Il en ressort cependant qu'*Harpagophytum procumbens* inhiberait la biosynthèse des leucotriènes (métabolites de la 5-lipoxygénase) et, de façon moins marquée, celle du thromboxane et des prostaglandines par inhibition de la COX-2. L'extrait se révèle plus efficace que l'harpagoside seul, ce qui signifie que d'autres substances contenues dans l'extrait de racine sont impliquées dans l'action anti-inflammatoire.

### 3.1.6.3.2 Action sur la synthèse de NO

Jang a montré qu'un extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* a un effet inhibiteur sur l'expression de la iNOS et la synthèse de NO. Cette étude suggère qu'*Harpagophytum procumbens* exerce ses effets anti-inflammatoires et antalgiques en supprimant l'expression de la COX-2 et de l'iNOS. L'activité de la COX, et par conséquent la production de PGE<sub>2</sub>, est étroitement liée à la génération de radicaux NO [64,70]. D'autres études confirment l'action inhibitrice d'*Harpagophytum procumbens* sur la production de NO [30,72,73,75,76].

Grant a testé les effets d'un extrait et d'une teinture d'*Harpagophytum procumbens* sur la production de NO sur des macrophages RAW 264.7 stimulés par LPS. L'extrait et la teinture exercent une inhibition significative dose dépendante de la production de NO [75].

Trois fractions de l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* ont été testées sur la production de NO dans l'étude d'Anauate. Une inhibition significative de la production de NO est obtenue avec la fraction A qui contient le plus d'harpagoside et avec la fraction C qui a la plus haute concentration en acide cinnamique et ne contient que 2,7 % d'harpagoside. Aucun des AINS testés (indométacine et etoricoxib) n'affecte la production de NO [72].

Les extraits développés à partir de deux systèmes de culture *in vitro* d'*Harpagophytum procumbens* (racines chevelues et suspension cellulaire) ont montré une puissante activité anti-inflammatoire liée à leur activité inhibitrice de la production de NO sur macrophages de souris stimulés par LPS. On ne détecte ni harpagoside, ni harpagide dans ces deux systèmes *in vitro*. Les résultats montrent que le plus fort inhibiteur de NO est le verbascoside [30].

Pour étudier l'effet de l'extrait d'*Harpagophytum* sur l'inflammation rénale, des cellules mésangiales de rat sont traitées avec l'IL-1 $\beta$  en présence de différents extraits d'*Harpagophytum*. Les résultats montrent que deux extraits spéciaux avec une teneur en harpagoside de 8,9 % (extrait 1) et de 27 % (extrait 2) inhibent la formation de NO par inhibition de l'expression du gène de l'iNOS. Cette étude indique que l'harpagoside est un constituant crucial mais sa présence ne suffit pas à expliquer l'effet inhibiteur de la production de NO [76]. En effet l'extrait d'*Harpagophytum* sans harpagoside exerce un effet inhibiteur sur la formation de NO et sur l'expression de la protéine iNOS. De plus, pour obtenir une inhibition significative de la formation de NO avec l'harpagoside pur, une dose plus élevée que celle correspondant à la teneur en harpagoside de l'extrait d'*Harpagophytum* est nécessaire pour un effet comparable. Cela indique que d'autres composants que l'harpagoside contribuent à l'action inhibitrice de la production de NO [64,76].

L'effet de l'harpagoside sur la iNOS induite par LPS a été étudié sur macrophages de souris RAW 264.7 et sur cellules d'hépatocarcinome humain HepG2. Sur macrophages RAW 264.7 stimulés par LPS, l'harpagoside réduit la libération de l'iNOS. Sur cellules HepG2, l'harpagoside inhibe significativement l'induction d'ARNm de l'iNOS et l'expression protéique correspondante [73].

Ces différentes études montrent que l'extrait d'*Harpagophytum* exerce une activité inhibitrice sur la production de NO par inhibition de l'expression du gène de l'iNOS. L'harpagoside qui possède également cette activité ne serait pas le seul composant impliqué dans cette action.

### 3.1.6.3.3 Action sur les cytokines pro-inflammatoires : TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ et IL-6

Fiebich a étudié l'effet de l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* SteiHap69 (Steiner *Harpagophytum procumbens* 69) sur monocytes humains stimulés par LPS. L'extrait SteiHap 69 est obtenu par extraction hydroalcoolique de racine d'*Harpagophytum procumbens*. Cette étude montre que l'extrait SteiHap 69 inhibe la libération de TNF- $\alpha$  induite par LPS. L'IC50 de l'extrait est de 100  $\mu\text{g/mL}$ . A 1000  $\mu\text{g/mL}$ , il entraîne une inhibition totale. Puisque les iridoïdes contribueraient à l'effet pharmacologique, cette étude s'est intéressée aux effets de ces composés sur la libération de TNF- $\alpha$ . L'harpagoside et l'harpagide n'ont pas d'effets sur la libération de TNF- $\alpha$  induite par LPS même à haute dose. Le principe actif est l'extrait total et non l'harpagoside seul [64,77].

Dans une expérience *in vitro* menée sur macrophages de souris RAW 264.7, l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* montre une forte activité inhibitrice de la production d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  stimulée par LPS à la concentration de 500  $\mu\text{g/mL}$ . L'harpagoside inhibe la production de cytokines sans cytotoxicité à 200  $\mu\text{g/mL}$  [67].

Les extraits développés à partir de deux systèmes de culture *in vitro* d'*Harpagophytum procumbens* (racines chevelues et suspension cellulaire) ont montré une forte activité anti-inflammatoire liée à leur puissante activité inhibitrice de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-6) sur macrophages de souris stimulés par LPS. On ne détecte ni harpagoside, ni harpagide dans ces deux systèmes *in vitro* [30].

### 3.1.6.3.4 Action sur les protéines ERK-1 et ERK-2

L'un des mécanismes d'action proposé pour expliquer l'inhibition de la COX-2 est la réduction de l'activité de la protéine ERK qui est connue pour réguler l'activation des facteurs de transcription induisant l'expression de la COX-2. Les protéines ERK-1 et ERK-2 (*extracellular signal-regulated kinases*) sont des kinases qui phosphorylent d'autres protéines afin de les activer. ERK-1 et ERK-2 font partie des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), qui sont des protéines jouant un rôle dans la division, la croissance et la prolifération cellulaire. ERK est impliqué en partie dans la régulation de l'expression de COX-2.

Kundu a étudié l'effet d'un extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* sur l'activation des protéines ERK induite par TPA sur peau de souris. L'harpagophyton ne supprime pas la phosphorylation des protéines ERK1/2 induite par TPA. En revanche, les résultats de l'essai montrent que l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* supprime l'augmentation de l'activité catalytique de la protéine ERK induite par TPA et réduisant ainsi la phosphorylation de son substrat Elk [69]. L'extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* inhiberait l'expression de la COX-2 induite par TPA en bloquant l'activité de la protéine ERK [69].

### 3.1.6.3.5 Action sur le facteur de transcription NF-κB

Les effets de différents extraits d'*Harpagophytum procumbens* ainsi que de l'harpagoside isolé ont été testés sur la translocation de NF-κB sur cellules mésangiales de rat. Les extraits 1 et 2, contenant respectivement 8,9 % et 27 % d'harpagoside, et l'extrait sans harpagoside empêchent la translocation de la sous-unité p65 vers le noyau. L'harpagoside pur n'a pas d'effet sur la translocation du facteur NF-κB [76]. Dans l'étude de Huang sur cellules HepG2, les résultats montrent que l'harpagoside inhibe la translocation de la sous-unité p65 de NF-κB vers le noyau [73]. Dans l'expérience de Kundu, l'extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* n'inhibe pas la fixation de NF-κB à l'ADN induite par TPA. De plus, l'augmentation de la transcription de p65 stimulée par TPA, qui est un prérequis dans la fixation de NF-κB à l'ADN, n'est pas affectée par le traitement par *Harpagophytum procumbens*. L'extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* ne montre pas d'activité inhibitrice sur l'activation du facteur NF-κB [69].

### 3.1.6.3.6 Action sur l'élastase

L'élastase leucocytaire est une sérine protéinase de la famille des chymotrypsines retrouvée dans les tissus inflammatoires. L'élastase joue un rôle important dans la phagocytose de complexes immuns et la digestion de bactéries ainsi que dans la migration leucocytaire du sang vers les tissus [78].

Boje a testé l'extrait aqueux de racine d'*Harpagophytum procumbens* et d'*Harpagophytum zeyheri* ainsi que leurs composés isolés sur l'inhibition de l'élastase de neutrophiles humains. Une IC<sub>50</sub> de 542 µg/mL est déterminée pour l'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* et de 1012 µg/mL pour *H. zeyheri*. Le composé qui montre la plus forte inhibition de l'élastase, avec une IC<sub>50</sub> de 47 µg/mL, est le 6'-O-Acetylacteoside qui n'est pas présent chez *H. zeyheri*. Les valeurs de l'IC<sub>50</sub> obtenues avec l'harpagoside et l'acteoside sont supérieures à 300 µg/mL. L'inhibition de l'élastase par l'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* et d'*H. zeyheri* ainsi que de leurs principaux constituants est faible [62,64,78].

### 3.1.6.3.7 Activité anti-oxydante

Les études sur le potentiel anti-oxydant de l'*Harpagophytum* sont peu nombreuses. Deux études ont montré que l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* possède des capacités anti-oxydantes tandis que l'harpagoside n'a pas d'effet ou montre une activité anti-oxydante significativement plus basse que l'extrait [75,76].

Les données pharmacologiques concernant *Harpagophytum* diffèrent d'une espèce animale à l'autre, selon le modèle inflammatoire, la lignée cellulaire utilisée dans les tests *in vitro* et les extraits utilisés.

## **3.1.7 Réglisse**

### ***3.1.7.1 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire***

La glycyrrhizine possède une activité anti-inflammatoire mise en évidence lors d'inflammations induites expérimentalement par des dérivés du phorbol [21].

Des extraits éthanoliques de racine de réglisse ont montré une activité anti-inflammatoire chez la souris dans un modèle d'inflammation aiguë induite par l'ester de phorbol et dans un modèle d'arthrite rhumatoïde induite par le collagène. Les extraits de racine de réglisse inhibent l'œdème de souris induit par l'ester de phorbol. L'administration orale des extraits éthanoliques de racine de réglisse réduisent les scores cliniques de l'arthrite, le gonflement et les modifications histopathologiques chez la souris [79].

### ***3.1.7.2 Mécanisme d'action***

#### **3.1.7.2.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

L'acide glycyrrhizique et son aglycone, l'acide glycyrrhétinique, n'inhibent pas la synthèse des prostaglandines [21].

Les propriétés anti-inflammatoires de quatre extraits de racine de réglisse ont été étudiées sur des macrophages de souris stimulés par LPS. L'extrait éthanolique de racine montre une forte activité anti-inflammatoire en réduisant la production de prostaglandine E2 induite par LPS [79,80].

#### **3.1.7.2.2 Action sur la synthèse de NO**

Un extrait éthanolique de racine de réglisse a montré une activité anti-inflammatoire en réduisant la production de NO induite par LPS sur des macrophages murins [79,80].

#### **3.1.7.2.3 Action sur les cytokines**

L'extrait de réglisse testé par l'équipe de Kim inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires sur cellules stimulées par LPS. Dans le modèle murin *in vivo*, l'exposition à cet extrait induit une réduction des taux plasmatiques de TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 et une augmentation de la production de l'IL-10 chez des souris traitées par LPS [80].



#### **3.1.7.2.4 Action sur le facteur NF- $\kappa$ B**

Dans l'expérience de Kim, l'exposition des cellules à l'extrait de racine de réglisse inhibe significativement la dégradation et la phosphorylation induites par LPS de la sous-unité I $\kappa$ -B $\alpha$  ainsi que la fixation à l'ADN du facteur NF- $\kappa$ B [79,80].

#### **3.1.7.2.5 Action sur le métabolisme stéroïdien**

L'activité antiphlogistique des acides glycyrrhizique et glycyrrhétinique est due à leur action sur le métabolisme stéroïdien. Même à des concentrations relativement faibles, ces deux composés, surtout l'acide glycyrrhétinique, inhibent la  $\Delta 5\beta$ -stéroïde-réductase, enzyme de métabolisation de la cortisone et de l'aldostérone ; ainsi, l'élimination des corticostéroïdes est ralentie, ce qui prolonge leur temps de demi-vie. Les structures 11-oxo et 3 $\beta$ -hydroxy de ces deux composés jouent un rôle dans cette activité. De plus, les acides 18 $\alpha$ - et 18 $\beta$ -glycyrrhétiniques inhibent la 3 $\alpha$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase [21].

#### **3.1.7.2.6 Action sur la thrombine**

Il a été montré récemment que la glycyrrhizine est un inhibiteur sélectif de la thrombine et cette propriété pourrait être rendue responsable de ses effets anti-inflammatoires [21].

#### **3.1.7.2.7 Action sur l'activation du complément**

L'acide 18 $\beta$ -glycyrrhétinique est un inhibiteur puissant de l'activation du complément. Cette activité antiphlogistique est mise à profit sur le plan thérapeutique par l'utilisation de formes hémiesters comme l'hémisuccinate de l'acide glycyrrhétinique aussi appelé carbénoloxone [21].

#### **3.1.7.2.8 Activité anti-oxydante**

L'acide glycyrrhétinique inhibe *ex vivo*, de façon dose-dépendante, la formation de radicaux libres dans les neutrophiles.

Les chalcones, les isoflavones et les isoflavanes isolées à partir de la racine sont des piègeurs de radicaux libres. Des travaux sur la glabridine, une isoflavane, montrent que celle-ci possède une capacité antioxydante vis-à-vis des LDL, à l'origine de l'apparition des lésions athérosclérotiques [21].

## **3.1.8 Curcuma**

### ***3.1.8.1 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire in vivo***

L'activité anti-inflammatoire de la curcumine est mise en évidence aussi bien sur l'inflammation aiguë (œdème de patte de rat induit par carragénine) que sur des modèles d'inflammation chronique (arthrite au formol, granulomes) [81]. La curcumine en application locale s'oppose à l'inflammation de l'oreille de souris induite par TPA [82]. Des extraits de rhizome de curcuma avec et sans huile essentielle ont montré une activité anti-inflammatoire sur l'inflammation articulaire dans l'arthrite induite par streptocoque *in vivo* sur des rats. Cet effet a été décrit aussi bien pendant la phase aiguë que pendant la phase chronique de l'arthrite [83].

### ***3.1.8.2 Mécanisme d'action***

#### **3.1.8.2.1 Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique**

L'activité anti-inflammatoire du curcuma serait liée, pour partie, à l'interaction de la curcumine sur le métabolisme de l'acide arachidonique : inhibition de la 5-lipoxygénase et de la cyclooxygénase 2 [31]. Deux extraits isolés du rhizome de *Curcuma longa*, avec et sans huile essentielle, présentent *in vitro* une activité inhibitrice sur la production de PGE2 induite par LPS [83]. En application locale, la curcumine inhibe l'augmentation de l'expression de COX-2 induite par TPA sur peau de souris [82].

Il a été démontré que la curcumine inhibe l'activité de la lipoxygénase [81].

#### **3.1.8.2.2 Action sur la synthèse de NO**

La curcumine inhibe l'activité de la iNOS [81].

#### **3.1.8.2.3 Action sur la synthèse de cytokines pro-inflammatoires**

La curcumine inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6, IL-8 et une chimiokine, la MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) [81,84].

#### **3.1.8.2.4 Action sur les facteurs de transcription**

Plusieurs études ont mis en évidence l'inactivation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B par la curcumine. Il a été démontré que divers promoteurs de tumeurs comme l'ester de phorbol ou le TPA, activent le NF- $\kappa$ B et que la curcumine empêche son activation induite par ses agents. Une étude a montré que l'inactivation de NF- $\kappa$ B est due à l'inhibition de la phosphorylation de l'I $\kappa$ B $\alpha$  [82]. En effet, l'une des étapes clés de l'activation de NF- $\kappa$ B est la dissociation avec I $\kappa$ B médiée par la phosphorylation de cette sous-unité inhibitrice. L'inhibition du facteur de transcription NF- $\kappa$ B par un extrait de rhizome de *Curcuma longa* a été démontrée *in vivo* dans un modèle d'arthrite induite par streptocoque [83].

La curcumine a également montré un effet inhibiteur sur l'activation du facteur de transcription AP-1 [85].

#### **3.1.8.2.5 Action sur les protéines kinases des voies de signalisation intracellulaire**

Une étude a montré que la curcumine inhibe l'activité catalytique de la p38 MAP kinase et d'ERK1/2. De plus, la curcumine inhibe l'activation de la p38 MAP kinase par phosphorylation mais n'influence pas la phosphorylation de ERK1/2 [82].

#### **3.1.8.2.6 Activité anti-oxydante**

La curcumine possède de puissantes propriétés anti-oxydantes. La curcumine inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle aussi bien dans l'inflammation que dans les maladies cardio-vasculaires et le cancer. De plus, l'activité anti-oxydante de la curcumine est médiée par des enzymes anti-oxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. La curcumine agit également comme un piègeur de radicaux libres [86].

## 3.2 Etude pharmacocinétique

### 3.2.1 Saule

La salicine (= salicoside) et les composés apparentés, hydrolysés au niveau intestinal, libèrent de l'alcool salicylique (= saligénine) qui est absorbé puis transformé par le foie en acide salicylique dont l'activité antalgique et anti-inflammatoire est bien établie [20].

Lors d'une étude sur la pharmacocinétique de la salicine chez l'homme, le principal composé retrouvé dans le sérum après administration orale d'un extrait standardisé d'écorce de saule est l'acide salicylique. Au total, plus de 16 % de salicine ingérée est absorbée et métabolisée en salicylate. Le taux plasmatique de salicylate est maximal 2 heures après administration orale. L'élimination rénale des salicylates est estimée à 95% à 24h. Le principal métabolite retrouvé dans l'urine est l'acide salicylurique (71%) suivi de l'acide salicylique (15%) et de l'acide gentisique (14%) [87] (figure 59).

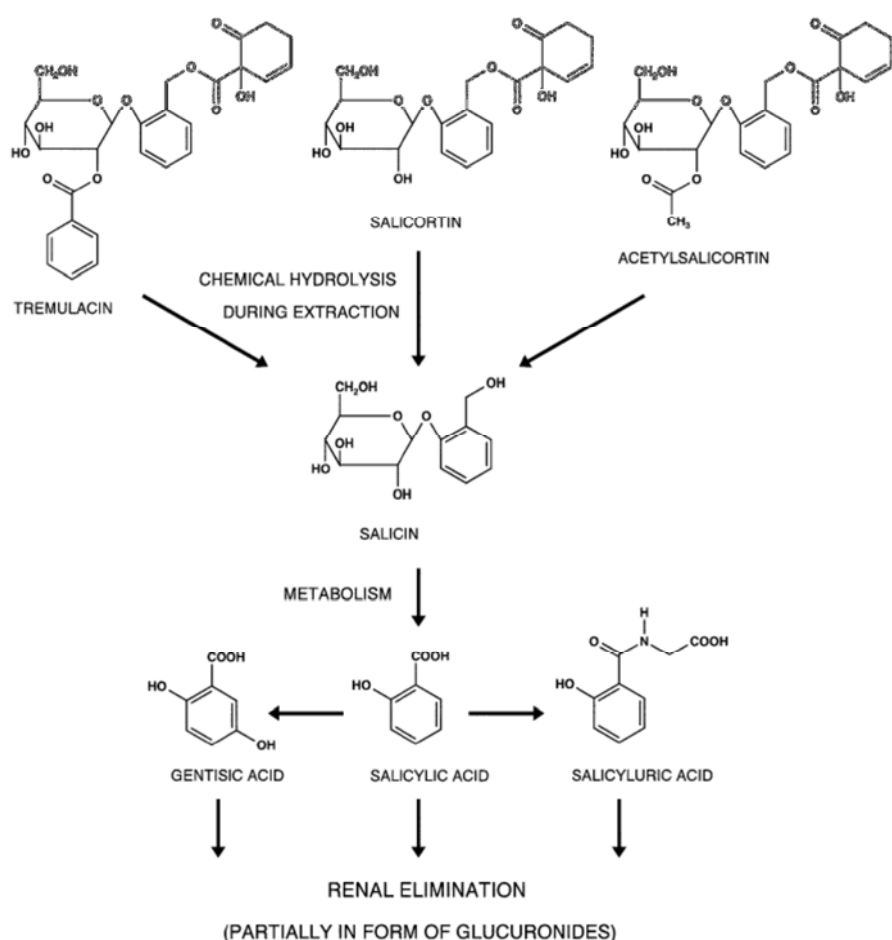


Figure 59 : Principaux constituants de l'écorce de saule et métabolisme de la salicine chez l'homme [88]

Suite à l'ingestion de l'extrait d'écorce de saule correspondant à 240 mg de salicine, le pic plasmatique d'acide salicylique est de 1,2 mg/L et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en salicylate est équivalente à celle obtenue avec une prise de 87 mg d'acide acétylsalicylique [88]. L'extrait administré à dose thérapeutique conduit à une très faible salicylémie, plus faible que celle observée avec des doses antalgiques de l'aspirine. Cela conduit divers auteurs à postuler que l'activité attribuée à l'écorce de saule ne serait pas due aux seuls dérivés salicylés.

### **3.2.2 Reine-des-prés**

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible pour cette plante [45,89]

### **3.2.3 Cassis**

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible [26,45].

### **3.2.4 Ortie**

Il n'y a pas d'étude de pharmacocinétique sur la feuille d'ortie, ni sur les parties aériennes [45,54,90].

### **3.2.5 Frêne**

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible [28].

### 3.2.6 Harpagophyton

Les paramètres pharmacocinétiques de l'harpagoside ont été observés dans trois études après administration orale de différentes quantités d'extrait d'harpagophyton. La concentration maximale dans le sang humain est obtenue entre 1,5 et 3 heures après l'ingestion. Un second pic est observé 7 heures après, suggérant l'existence d'un cycle entéro-hépatique. La demi-vie est courte et se situe entre 3,7 et 6,4 heures. La clairance est d'environ 15 L/min [71].

Une autre étude s'est intéressée au métabolisme de trois glucosides d'iridoïdes issus de la racine d'harpagophyton : harpagoside, harpagide et 8-p-coumaroylharpagide. Les glucosides d'iridoïdes sont transformés *in vitro* en aucubinine B, un alcaloïde monoterpénique, par les bactéries de la flore intestinale. L'étude de Baghdikian *et al* (1999) [61] est rapportée par l'ESCOP et de l'HMPC (*herbal medicinal products committee*) dans leur évaluation pharmacocinétique de l'harpagophyton. Le rapport de l'HMPC précise que la transformation des glucosides d'iridoïdes en aucubinine B n'est pas démontrée *in vivo* et que les données sur la pharmacocinétique d'*Harpagophytum procumbens* sont rares, ne permettant pas d'établir son profil pharmacocinétique ou celui de ses principaux constituants. D'autre part, le passage gastrique pourrait être intéressant à étudier puisque plusieurs études ont montré que l'harpagophyton n'exerce plus d'activités anti-inflammatoire et antalgique après administration orale [62].

### 3.2.7 Réglisse

Après administration orale à des doses thérapeutiques, la glycyrrhizine est totalement hydrolysée par la flore intestinale en acide glycyrrhétinique qui est immédiatement et entièrement absorbé par le tractus gastro-intestinal. L'acide glycyrrhétinique se retrouve dans le plasma humain ou de rat. Aucune trace de glycyrrhizine n'est détectée dans le sérum humain ou de rat. Ainsi, par voie orale, la glycyrrhizine constitue une prodrogue naturelle libérant l'acide glycyrrhétinique qui est responsable de l'activité pharmacologique, alors que par voie intraveineuse, plus de 80 % de glycyrrhizine est excrété en l'état par voie biliaire [20,21].

### 3.2.8 Curcuma

Les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine ont été étudiées sur des rats et chez l'homme. Ces études ont montré que la majeure partie de la curcumine administrée *per os*, est rapidement métabolisée par le foie et excrétée dans les fèces. Les taux plasmatiques de curcumine observés indiquent une faible biodisponibilité [81,86,91].

La pipérine, un alcaloïde du poivre noir, augmente les taux plasmatiques de curcumine chez l'homme lorsqu'ils sont administrés concomitamment [81].

## 3.3 Etudes cliniques

Les activités décrites *in vitro* ne sont que très rarement corrélées à des effets *in vivo*, encore moins à une efficacité et à un bénéfice clinique chez l'humain. La majorité des études cliniques portant sur les effets antalgiques et anti-inflammatoires des extraits de plantes s'effectue sur les pathologies rhumatismales telles que l'arthrite, l'arthrose ou encore les douleurs lombaires non spécifiques.

### 3.3.1 Saule

#### 3.3.1.1 Evaluation dans le traitement de l'arthrose

##### 3.3.1.1.1 Etudes randomisées contrôlées en double aveugle

Une étude clinique randomisée, contrôlée, sur deux semaines, menée en double aveugle sur 78 patients atteints d'arthrose de la hanche ou du genou a permis d'évaluer l'efficacité d'un traitement par l'extrait d'écorce de saule par rapport à un placebo. Les patients reçoivent soit un placebo (n=39), soit les comprimés réalisés à partir de l'extrait standardisé d'écorce de *Salix purpurea* x *daphnoides* correspondant à 60 mg de salicine par comprimé. La dose journalière est de 2 comprimés 2 fois par jour soit une dose de 240 mg de salicine par jour. L'utilisation d'analgésiques, d'AINS ou de corticoïdes n'est pas permise pendant la durée de l'étude. Le principal critère mesuré est la différence entre le début et la fin de l'étude du score de l'indice WOMAC domaine douleur. Le WOMAC est un questionnaire permettant de mesurer la sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs. Les autres critères mesurés sont les scores WOMAC domaine raideur et domaine fonction, l'évaluation quotidienne de la douleur par échelle visuelle analogique, la restriction du mouvement et l'évaluation globale par les médecins et par les patients. Les résultats indiquent une supériorité statistiquement significative de l'extrait de saule par rapport au placebo. Cependant il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres secondaires mis à part l'évaluation des médecins et des patients qui est en faveur de l'extrait de saule [87]. L'HMPC conclut à un effet antalgique modéré de l'écorce de saule et observe des défauts dans la qualité méthodologique de cette étude, à savoir, le faible nombre de patients, la courte durée de l'étude et les différences de base des scores WOMAC de douleur [92].

Une autre étude randomisée, contrôlée, à trois bras, en double aveugle, a été menée sur une période de six semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un extrait éthanolique standardisé d'écorce de saule comparées au diclofénac et à un placebo chez des patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou. 127 patients sont inclus dans cette étude. Ils reçoivent soit l'extrait d'écorce de saule à 240 mg de salicine par jour (n=43), soit le

diclofénac à 100 mg/j (n=43), soit un placebo (n=41). Aucun autre traitement antalgique n'est admis. La principale mesure de cette étude est la modification du score de douleur de l'indice WOMAC entre le début et la fin des six semaines de traitement. Les résultats obtenus n'ont pas montré de différence significative dans la réduction des scores WOMAC de douleur entre le groupe traité par l'extrait d'écorce de saule et le groupe traité par placebo alors que la différence est statistiquement significative entre le groupe traité par diclofénac et le groupe recevant le placebo. Cette étude n'a pas montré de preuve pour une efficacité antalgique et anti-inflammatoire chez des patients atteints d'arthrose [93].

### **3.3.1.1.2 Etude ouverte**

Dans une étude ouverte de six semaines sur 139 patients atteints de gonarthrose et de coxarthrose, un extrait éthanolique standardisé d'écorce de saule (Optovit ActiFLEX®) a été comparé au traitement de référence constitué d'AINS pour examiner son efficacité et sa tolérance. Dans le groupe WBE traité par l'extrait d'écorce de saule (n=90), les patients reçoivent une dose d'extrait correspondant à 120 mg - 240 mg de salicine. Le groupe R de référence (n=41) reçoit le traitement conventionnel, c'est-à-dire, du diclofénac, un coxib, de l'ibuprofène ou un oxicam. Un troisième groupe de 8 patients reçoit une combinaison de ces différents traitements. Les médecins et les patients évaluent l'amélioration des symptômes. D'autre part, l'indice WOMAC évaluant la douleur et la raideur articulaire est pris en compte pour évaluer l'efficacité du traitement. On observe une amélioration des symptômes dans les deux groupes (WBE et R). Après six semaines d'utilisation, l'efficacité de l'extrait d'écorce de saule est jugée très bonne par les médecins dans 58 % des cas et par les patients dans 64,4% des cas contre respectivement 37,5 % et 36,6 % pour le traitement de référence. Dans l'évaluation par les médecins, la tolérance est jugée meilleure avec l'extrait d'écorce de saule qu'avec le traitement de référence [94]. Il est difficile de tirer des conclusions de cette étude en raison des divers traitements de référence mis en œuvre et des doses variables d'extrait d'écorce de saule administrées dont les résultats sont pris en compte dans le même groupe WBE. De plus, la méthodologie de l'étude est mise en question : étude non randomisée, absence de groupe placebo, pas d'aveugle, évaluation de l'efficacité par les médecins et les patients.

### **3.3.1.1.3 Méta-analyses**

La méta-analyse de Long (2001) [95] pour l'évaluation de la phytothérapie dans le traitement de l'arthrose, reprend l'étude de Schmid (2000) [87] décrite précédemment. Les méta-analyses de Chrubasik (2007) [96] et de Cameron (2009) [97], plus récentes, citent en plus l'étude de Biegert (2004) [93]. Cameron fait remarquer que ces deux études ne sont pas appropriées pour une méta-analyse car aucune ne comporte de mesure de variance [97]. Chrubasik conclue à une preuve de l'efficacité de l'écorce de saule conflictuelle en raison des résultats négatifs obtenus par Biegert [96].

D'après ces données, l'écorce de saule n'a pas montré de preuve suffisante d'efficacité dans le traitement des douleurs arthrosiques.



### ***3.3.1.2 Evaluation dans le traitement de l'arthrite***

En plus de son étude sur des patients atteints d'arthrose, Biegert a mené une étude pilote de six semaines, randomisée, contre placebo, en double aveugle, avec des patients atteints d'arthrite rhumatoïde. 26 patients sont inclus dans cet essai. 13 patients reçoivent l'extrait d'écorce de saule à 240 mg de salicine et les 13 autres patients reçoivent un placebo. La principale mesure est l'évaluation de la douleur sur échelle visuelle analogique (EVA). Les autres mesures incluent le gonflement des articulations, le taux de sédimentation et la CRP comme indicateurs de l'inflammation. La douleur évaluée par EVA est diminuée avec le traitement par l'écorce de saule mais les résultats ne sont pas significatifs [93]. Selon l'HMPC, l'étude de Biegert est de bonne qualité mais le nombre de patients est faible [92].

En se basant sur les études cliniques dans l'arthrose ou l'arthrite rhumatoïde, l'extrait d'écorce de saule n'exerce aucune activité antalgique ou qu'une activité modérée [92].

### ***3.3.1.3 Evaluation dans le traitement des douleurs lombaires***

#### **3.3.1.3.1 Etude randomisée contrôlée en double aveugle**

Dans un essai clinique randomisé contre placebo, en double aveugle, de quatre semaines, effectué sur 210 patients souffrant d'exacerbations de douleurs lombaires chroniques, l'extrait éthanolique d'écorce de saule standardisé à 240 mg de salicine (Assalix<sup>®</sup>) s'est montré efficace pour soulager la douleur par rapport au placebo. L'extrait d'écorce de saule à 120 mg de salicine par jour s'est montré plus efficace que le placebo mais moins que l'extrait à haute dose de 240 mg. Un effet analgésique dose-dépendant est observé avec l'extrait d'écorce de saule. Le principal critère mesuré est la proportion de patients sans douleurs sans utilisation de tramadol. Les critères secondaires évalués sont le score de l'index Arhus évaluant la douleur lombaire et le pourcentage de patients ayant recours au tramadol [98]. Dans cette étude, les caractéristiques de base ne sont pas identiques entre les 3 groupes (placebo, faible dose d'extrait d'écorce de saule et haute dose d'extrait d'écorce de saule) notamment concernant l'ancienneté des douleurs lombaires et le score de l'index Arhus où ils sont en défaveur de l'extrait d'écorce de saule à haute dose (240 mg de salicine). Un cas d'allergie s'est produit dans le groupe traité par l'extrait d'écorce de saule à 120 mg de salicine. L'HMPC considère que l'étude est de bonne qualité. Les résultats indiquent un effet antalgique dose-dépendant de l'extrait d'écorce de saule [92].

#### **3.3.1.3.2 Etudes ouvertes**

Dans une autre étude de Chrubasik, l'effet de l'extrait d'écorce de saule a été comparé à un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2, le rofécoxib. Cette étude post-marketing, ouverte, randomisée, d'une durée de quatre semaines, inclue 228 patients atteints de douleurs lombaires chroniques divisés en deux groupes. 114 patients reçoivent l'extrait d'écorce de

saule Assalix<sup>®</sup> à des doses journalières correspondant à 240 mg salicine et 114 patients reçoivent 12,5 mg de rofécoxib. Les patients peuvent utiliser d'autres traitements si nécessaire (diclofénac et tramadol). La mesure de l'efficacité des traitements se fait par l'évaluation de la douleur par échelle visuelle analogique, la modification de l'index Arhus, sa composante douleur et l'indice total de douleur. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence significative concernant l'efficacité des traitements. Au point de vue économique, le traitement par Assalix<sup>®</sup> s'avère moins cher que par rofécoxib. Des effets indésirables gastro-intestinaux sont observés dans les deux groupes mais sont moins sévères avec Assalix<sup>®</sup> qu'avec le rofécoxib pour lequel un cas d'ulcère et un cas de saignement gastrique ont été observés. Il y a eu cinq cas d'allergie cutanée dans le groupe traité par Assalix<sup>®</sup> et un cas d'asthme dans le groupe traité par rofécoxib [99]. Le type d'étude, ouverte, induit un biais dans les résultats. De plus, des différences entre les caractéristiques de base des deux groupes ont été notées ; le groupe traité par Assalix<sup>®</sup> est légèrement favorisé. D'autre part, le libre accès aux autres traitements ne facilite pas les conclusions sur l'efficacité de l'extrait de l'écorce de saule contre rofécoxib [92].

Une étude ouverte non randomisée de surveillance post marketing menée par Chrubasik [100] confirme l'effet antalgique dose-dépendant de l'extrait d'écorce de saule dans les douleurs lombaires observé dans l'étude de 2000 [98].

### 3.3.1.3.3 Méta-analyses

L'évaluation de l'efficacité des plantes anti-inflammatoires dans le traitement des douleurs arthrosiques et des douleurs lombaires chroniques par Chrubasik (2007) [96] cite une étude clinique randomisée contrôlée double aveugle pour l'utilisation de l'extrait d'écorce de saule dans les douleurs lombaires chroniques non spécifiques : celle de Chrubasik de 2000 [98]. La méta-analyse de Gagnier de 2007 sur la phytothérapie dans les douleurs lombaires [101] reporte les résultats de deux études cliniques randomisées contre placebo et rofécoxib ; celles de Chrubasik de 2000 [98] et de 2001 [99]. D'après les critères méthodologiques employés, celles-ci sont de moyenne qualité. Un conflit d'intérêt semble possible dans les deux études de Chrubasik. Gagnier conclue à l'apport d'une preuve modérée sur l'efficacité de l'extrait de *Salix alba* dosé à 120 mg de salicine et d'une forte preuve pour l'extrait dosé à 240 mg de salicine dans le traitement des exacerbations aiguës des douleurs lombaires chroniques non spécifiques [101].

En se basant sur les essais cliniques double aveugle, randomisé contre placebo ou substance active de Chrubasik (2000) [98], Schmid (2000) [87] et Biegert (2004) [93], on peut conclure que l'extrait d'écorce de saule est d'efficacité supérieure, de manière dose dépendante, au placebo dans les douleurs lombaires. Concernant l'effet antalgique dans l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, l'extrait d'écorce de saule n'exerce qu'une faible activité [92].

### 3.3.2 Reine-des-prés

Aucune étude clinique évaluant les propriétés antalgiques ou anti-inflammatoires de la reine-des-prés n'est disponible. La seule étude clinique sur la reine-des-prés est une étude russe sur l'utilisation d'une décoction de fleurs de *Filipendula ulmaria* dans le traitement de la dysplasie du col de l'utérus [45,89].

### 3.3.3 Cassis

Aucune étude clinique n'est disponible sur les feuilles de cassis [26,45].

### 3.3.4 Ortie

Dans l'évaluation des feuilles d'ortie dans le traitement des douleurs rhumatismales, seule l'utilisation par voie orale sera traitée ici.

Dans son évaluation clinique des feuilles d'ortie, l'ESCOP reporte les résultats de cinq études allemandes ouvertes multicentriques de surveillance post-marketing avec des patients souffrant d'arthrites ou d'autres rhumatismes et utilisant une préparation contenant un extrait sec hydroalcoolique de feuilles d'*Urtica dioïca* à une dose de 670 mg deux fois par jour . Dans chacune de ces études, une partie des patients a continué à prendre des médicaments anti-inflammatoires tandis que les autres patients ont reçu seulement l'extrait de feuilles d'ortie. Dans l'ensemble, l'efficacité de l'extrait est jugée bonne ou très bonne par 80-95 % des patients et sa tolérance comme bonne ou très bonne par 93-95 % des patients [45,54].

Dans une étude ouverte randomisée de quatorze jours, des patients avec de l'arthrite aiguë reçoivent quotidiennement soit 200 mg de diclofénac (n=17) soit 50 mg de diclofénac et 50 g de préparation à base de feuilles d'*Urtica dioïca* (n=19). Les deux groupes reçoivent aussi du misoprostol, un gastroprotecteur analogue des prostaglandines. Le critère principal d'évaluation est la diminution du taux de protéine C réactive, lequel diminue d'environ 70 % dans les deux groupes. L'évaluation par les patients de l'amélioration physique, de la douleur et de la douleur à la pression ainsi que l'évaluation de la raideur par les médecins montrent une amélioration de 52 à 77 % sans différence significative entre les deux groupes. Les résultats de cette étude indiquent que l'association de 50 mg de diclofénac avec 50 g de purée d'ortie diminue significativement le taux des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et les symptômes de l'arthrite aussi efficacement que 200 mg de diclofénac. Les 50 mg de diclofénac n'expliquent pas à eux seuls cet effet. Les composants d'*Urtica dioïca* exerceraient un effet synergique entre eux et avec le diclofénac augmentant l'efficacité de l'AINS [102].

Selon Bruneton, plusieurs essais cliniques, en majorité méthodologiquement inappropriés, suggèrent que l'extrait de feuille est efficace en cas de douleurs articulaires mais en l'état actuel des données, la preuve de l'existence d'une telle activité reste à apporter [20].

### 3.3.5 Frêne

Les seules études cliniques disponibles sur le frêne sont celles de l'écorce de *Fraxinus excelsior* contenu dans la combinaison de trois plantes commercialisée sous le nom de Phytodolor<sup>®</sup>.

L'extrait éthanolique d'écorce de *F. excelsior* entre dans la composition de Phytodolor<sup>®</sup> dont diverses études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires et antirhumatismales comparables aux AINS mais sans les effets indésirables. Phytodolor<sup>®</sup> est constitué d'extraits éthanolique de feuilles et d'écorce de *Populus tremula* (60 mL pour 100 mL de Phytodolor<sup>®</sup>), d'écorce de *Fraxinus excelsior* (20 pour 100 mL) et de *Solidago virgaurea* (20 pour 100 mL) [103].

La méta-analyse de Gundermann et Müller [103] recense les études cliniques effectuées avec Phytodolor<sup>®</sup> pour le traitement de pathologies rhumatismales telles que l'arthrose ou l'arthrite rhumatoïde. Cinq études randomisées double aveugle contre placebo avec co-médication permise sont mentionnées avec des résultats en faveur de Phytodolor<sup>®</sup> pour trois d'entre elles. Cinq autres études randomisées double aveugle contre placebo sans co-médication permise sont mentionnées avec encore trois études en faveur de Phytodolor<sup>®</sup>. Onze études comparent l'effet de Phytodolor<sup>®</sup> aux AINS dont deux études randomisées en double aveugle pour lesquelles l'efficacité de 3 x 40 gouttes par jour de Phytodolor<sup>®</sup> est comparable à 3 x 25 mg de diclofénac par jour. Enfin, une étude de phase IV est mentionnée avec un total de 1827 patients traités pendant quatre semaines par 3 x 30 gouttes de Phytodolor par jour. L'efficacité est jugée positive dans 73,8 % des cas et la médication est bien tolérée dans 96,9 % des cas.

### 3.3.6 Harpagophyton

Chez l'homme, plusieurs études cliniques impliquant des extraits d'harpagophyton ont montré une amélioration significative dans les douleurs arthrosiques et une activité analgésique faible dans le mal de dos.

#### 3.3.6.1 Evaluation dans le traitement des douleurs arthritiques et arthrosiques

##### 3.3.6.1.1 Etude randomisée contrôlée en double aveugle

Une étude randomisée, double aveugle, contre diacéréine a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'harpagophyton dans le soulagement de la douleur chez des patients atteints d'arthrose de la hanche et du genou. 122 patients sont inclus dans cette étude et reçoivent pendant quatre mois, soit Harpadol<sup>®</sup> (2610 mg de poudre de racine d'*Harpagophytum* par jour), soit ART50<sup>®</sup> (diacéréine, 100 mg/j). Pendant la durée de l'étude, la combinaison paracétamol-caféine est autorisée pour soulager les douleurs et si la réponse n'est pas suffisante, le diclofénac est utilisé. Le premier critère d'efficacité est l'évaluation de la douleur par EVA. Les critères secondaires sont les doses quotidiennes de diclofénac et de paracétamol-caféine utilisées ainsi que l'indice Lequesne (indice algo-fonctionnel pour l'arthrose de la hanche et du genou). Dans le groupe traité avec *Harpagophytum*, le score de douleur diminue constamment pendant l'étude. L'évolution suit le même schéma pour le groupe traité avec diacéréine. Les résultats sont significativement équivalents, démontrant que l'harpagophyton est au moins aussi efficace que la diacéréine. Les patients du groupe *Harpagophytum* utilisent moins de comprimés de diclofénac et de paracétamol-caféine que les patients du groupe diacéréine. Cette différence apparaît à J30 et est statistiquement significative à J60 et J120. La plupart des effets indésirables sont gastro-intestinaux. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent avec l'harpagophyton et la diacéréine [104]. La pertinence de cette étude clinique reste néanmoins limitée, notamment en raison de l'absence de groupe placebo [62]. D'autre part, l'intérêt de la diacéréine dans le traitement de l'arthrose n'est lui-même pas clairement démontré [20].

##### 3.3.6.1.2 Etudes ouvertes

Une étude ouverte a été menée pendant huit semaines sur 259 patients présentant des douleurs rhumatismales légères à modérées (articulation de la hanche, du genou, du poignet, du coude, de la main et douleurs lombaires) afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de comprimés d'*Harpagophytum procumbens* dans l'arthrite et autres rhumatismes. Les patients inclus dans cette étude reçoivent un comprimé d'*Harpagophytum* contenant 480 mg d'extrait sec matin et soir, soit une dose journalière de 960 mg d'extrait sec. Les résultats de cette étude indiquent que l'harpagophyton est efficace et bien toléré dans le traitement des patients avec troubles rhumatismaux. L'efficacité est jugée bonne ou excellente dans 54 % des cas. Les scores de

douleurs sont significativement réduits entre la première et deuxième semaine, et entre la deuxième et huitième semaine de traitement. La qualité de vie est améliorée. Sur les 69 % des patients prenant des antalgiques en complément du traitement, 45 % diminuent le dosage des antalgiques entre le début et la fin de l'étude et 26 % arrêtent de prendre des antalgiques. Des effets indésirables sont reportés ; il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux légers à modérés [105].

Une autre étude ouverte menée avec 75 patients souffrant d'arthrose de la hanche et du genou a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un extrait aqueux de racine d'*Harpagophytum procumbens* sur douze semaines. Les patients reçoivent deux comprimés de Doloteffin<sup>®</sup> trois fois par jour soit 2400 mg d'extrait par jour correspondant à une dose journalière de 50 mg d'harpagoside. Après douze semaines de traitement avec l'harpagophyton, on observe une réduction de 45,5 % de douleur à la palpation, une amélioration de 35 % de la mobilité articulaire, de 57,6 % pour l'œdème et de 88 % pour la rougeur. Le score moyen de douleur est réduit de 25 % et le score WOMAC est amélioré de 22,9 %. Les résultats des examens de laboratoire montrent une réduction du temps de sédimentation et de la protéine C réactive. Des effets indésirables sont constatés chez quatre patients essentiellement pour des plaintes dyspeptiques [106]. Aucune de ces études ne comporte de groupe Placebo.

### 3.3.6.1.3 Méta-analyses

Une méta-analyse a évalué l'efficacité d'*Harpagophytum procumbens* dans l'arthrose et dans les douleurs lombaires [107]. Cinq études cliniques randomisées sont étudiées pour les douleurs arthrosiques, quatre pour les douleurs lombaires et les trois dernières pour des douleurs musculosquelettiques variées. Au total, cinq études incluent 385 patients avec arthrose de la hanche et du genou dont trois études contre placebo et deux études contre traitement standard. Parmi ces cinq études, seuls les résultats de celle de Chantre *et al* (2000) [104] sont évoqués précédemment. Les préparations d'*Harpagophytum* testées sont différentes : des poudres de plante, extraits éthanoliques à 60 % et extraits aqueux. Cette méta-analyse inclue un faible nombre d'études cliniques avec souvent des échantillons de petite taille pour lesquelles il est difficile d'établir des conclusions définitives. Les auteurs de cette méta-analyse concluent à l'apport de preuves limitées pour l'extrait éthanolique contenant moins de 30 mg d'harpagoside par jour dans le traitement de l'arthrose de la hanche et du genou, et de preuves modérées pour l'efficacité de la poudre à 60 mg d'harpagoside dans le traitement de l'arthrose spinale, de la hanche et du genou [107].

Les méta-analyses de Long (2001) [95] et de Cameron (2009) [97] évaluant l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement de l'arthrose incluent, à elles-deux, la totalité des cinq études présentées dans la méta-analyse de Gagnier sur l'harpagophyton [107]. Celle de Chrubasik sur la phytothérapie anti-inflammatoire dans les douleurs arthrosiques et lombaires [96] cite les travaux de Chantre (2000) [104] pour l'harpagophyton dans les douleurs arthrosiques.

La poudre de racine d'harpagophyton a paru plus efficace sur la douleur que le placebo dans le traitement de l'arthrose mais le niveau de preuve est faible [20].

### **3.3.6.2 Evaluation dans le traitement des douleurs lombaires**

#### **3.3.6.2.1 Etudes randomisées contrôlées en double aveugle**

Une étude randomisée, double aveugle, contre placebo, a évalué l'efficacité d'un extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* sur les douleurs lombaires pendant quatre semaines. 118 patients sont inclus dans l'étude dont la moitié est traitée avec des comprimés d'*Harpagophytum* à 400 mg d'extrait à la posologie de 2 comprimés 3 fois par jour, soit une dose journalière de 2400 mg d'extrait correspondant à 50 mg d'harpagoside. Le tramadol est le seul traitement antalgique permis pendant l'étude. Quatre semaines de traitement par *Harpagophytum procumbens* améliorent le nombre de patients sans douleur par rapport au placebo et apportent une plus forte réduction du score de douleur de l'indice Arhus. Cependant, le principal critère de l'évaluation de l'efficacité de l'harpagophyton de cette étude, qui est la consommation de tramadol durant les trois dernières semaines de traitement, n'est pas significativement différent entre les deux groupes [108]. Dans cette étude clinique, l'extrait d'*Harpagophytum procumbens* n'a pas prouvé son efficacité face au placebo.

Une deuxième étude clinique randomisée, double aveugle, de six semaines, menée également par Chrubasik, a comparé les effets de l'extrait aqueux d'*Harpagophytum* (Doloteffin<sup>®</sup>) et du rofécoxib (Vioxx<sup>®</sup>), un inhibiteur sélectif de COX-2, dans le traitement de l'exacerbation aiguë des douleurs lombaires. 88 patients participent à l'étude ; 44 reçoivent l'harpagophyton à une dose journalière correspondant à 60 mg d'harpagoside et 44 patients reçoivent 12,5 mg de rofécoxib par jour. Le tramadol est permis durant l'étude pour soulager les douleurs. Le nombre de répondeurs, c'est-à-dire de patients sans douleur sans prise de tramadol, augmente progressivement et le score de douleur de l'indice Arhus diminue de 30 % à six semaines dans les deux groupes. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différences significatives, supposant une équivalence des deux traitements. Cependant, le nombre de patients dans cette étude est trop petit pour apporter des conclusions [109].

#### **3.3.6.2.2 Etudes ouvertes**

Suite à l'étude pilote de Chrubasik de 2003, 73 patients de l'étude précédente (38 « ex-Doloteffin » et 35 « ex-rofécoxib ») reçoivent l'extrait d'harpagophyton (Doloteffin<sup>®</sup>) contenant 60 mg d'harpagoside par jour pendant 54 semaines. 43 patients finissent l'étude. Chaque jour, les patients notent leur douleur sur une échelle verbale, les traitements antalgiques pris et les effets indésirables. Une visite clinique est programmée toutes les six semaines pour suivre l'évolution de l'indice Arhus et renouveler le traitement par Doloteffin<sup>®</sup>. L'efficacité est évaluée par les patients comme très bonne pour 15 d'entre eux, bonne pour 17, convenable pour 9 et pauvre pour 2 patients. Dans cette étude de longue durée avec Doloteffin<sup>®</sup>, une réduction moyenne de la douleur de 50 % est obtenue en 3 mois et est maintenue les 9 mois suivant avec peu d'effets indésirables (réactions cutanées et troubles gastro-intestinaux mineurs) [110]. L'absence de groupe Placebo dans l'étude pilote et dans cette étude à long terme créé une zone d'incertitude ; l'amélioration de la douleur peut-elle être due au traitement par Harpagophytum ou à l'évolution de la maladie ? La conception ouverte de cette étude ainsi que le faible nombre de patients ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'harpagophyton [62].

Une étude ouverte menée sur 130 patients atteints de douleurs lombaires chroniques depuis au moins six mois a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'extrait d'*Harpagophytum* dans les douleurs lombaires chroniques. Les patients reçoivent un comprimé contenant 480 mg d'extrait d'*Harpagophytum* deux fois par jour pendant huit semaines. En cas de besoin, les patients peuvent prendre du paracétamol pour soulager les douleurs. Aucun autre traitement n'est autorisé pendant l'étude. Le principal critère d'évaluation est l'indice Arhus de douleur. Les autres critères sont la mesure de la mobilité de la colonne vertébrale et l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance par les médecins. Tout au long du traitement, l'indice de douleur Arhus est réduit significativement. La mobilité de la colonne vertébrale est augmentée significativement. La tolérance est jugée très bonne par les médecins pour 97,4 % des patients. Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé [111].

Ces deux études ouvertes ne permettent pas de conclure l'efficacité de l'harpagophyton dans le traitement des douleurs lombaires. On remarque néanmoins une bonne tolérance du traitement.

### 3.3.6.2.3 Méta-analyses

La méta-analyse de Gagnier (2004) [107] sur l'efficacité de l'harpagophyton dans l'arthrose et les douleurs lombaires reprend deux précédentes études de Chrubasik [109,110]. Au total, quatre études cliniques randomisées incluent 505 patients avec exacerbations aiguës de douleurs lombaires chroniques : deux études contre placebo, une contre rofécoxib et une autre contre divers traitements conventionnels. Toutes ces études utilisent l'extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens*. L'auteur de cette méta-analyse conclut à l'apport de preuves modérées pour l'efficacité de l'extrait d'*Harpagophytum* à 100 mg d'harpagoside dans le traitement de l'exacerbation aiguë des douleurs lombaires chroniques non spécifiques. De même pour l'utilisation d'un extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens* à 60 mg d'harpagoside comme étant non inférieur à 12,5 mg de rofécoxib par jour pour les douleurs lombaires chroniques non spécifiques. Enfin, Gagnier conclut à l'apport d'une forte preuve de l'efficacité de l'utilisation d'extrait aqueux d'*Harpagophytum* à 50 mg d'harpagoside dans le traitement des exacerbations aiguës des douleurs lombaires chroniques non spécifiques [107].

Trois autres méta-analyses [96,101,112] évaluant l'efficacité de la phytothérapie dans les douleurs lombaires incluent trois études randomisées contre placebo et contre rofécoxib pour *Harpagophytum procumbens* également exploitées dans la méta-analyse de Gagnier de 2004 [107]. D'après les critères méthodologiques retenus dans l'étude de Gagnier de 2007 [101], celui-ci considère ces trois essais cliniques comme étant de haute qualité mais reporte un conflit d'intérêt possible avec l'étude de Chrubasik de 1996 [108]. Dans sa méta-analyse, Chrubasik (2007) [96] conclue à l'existence d'une forte preuve pour l'efficacité des préparations d'*Harpagophytum procumbens* à plus de 50 mg d'harpagoside par jour, c'est-à-dire confirmée par au moins deux études cliniques de bonne qualité démontrant un effet clinique.

Néanmoins, pour l'HMPC, les données cliniques ne sont pas suffisantes pour soutenir l'utilisation traditionnelle d'*Harpagophytum procumbens* dans le traitement de l'arthrose ou des douleurs lombaires [62].



### 3.3.7 Réglisse

Il n'y a pas d'études cliniques sur l'activité anti-inflammatoire de la racine de réglisse. Les seules études cliniques disponibles concernent son activité antiulcéreuse.

L'activité antiulcéreuse de la réglisse a été évaluée dans des études cliniques. Dans une étude ouverte, 15 patients avec un ulcère reçoivent 3 g de poudre de racine de réglisse trois fois par jour pendant 1 à 3 mois. L'évaluation après deux mois montre un effet bénéfique de la racine de réglisse sur la douleur et les brûlures épigastriques. Les images radiologiques montrent un rétablissement complet dans 50 % des cas et partiel dans 40 des cas. D'autres études cliniques utilisant un extrait déglycyrrhiziné montrent un effet bénéfique sur l'ulcère. En revanche, des études contre placebo incluant 271 patients pendant 4-6 semaines avec 2,3-5 g d'extrait déglycyrrhiziné ne montre pas d'avantage clinique par rapport au placebo dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal [45].

### **3.3.8 Curcuma**

#### **3.3.8.1 Evaluation dans les maladies rhumatismales**

Dans l'étude de Deodhar *et al* (1980) [113], la curcumine administrée à une dose journalière de 1200 mg chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde réduit les signes inflammatoires [31,114].

Une étude ouverte, randomisée, en aveugle, effectuée avec 80 patients souffrant d'arthrose du genou a mis en évidence la faculté de la curcumine à inhiber la production de l'enzyme COX-2 par les monocytes du liquide synovial. Dans cette étude l'effet de 30 mg de curcuminoïdes de *Curcuma domestica* trois fois par jour est comparable au diclofénac à 25 mg trois fois par jour. La sécrétion de COX-2 par les monocytes du fluide synovial est significativement diminuée dans les deux groupes et il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes [115].

Il est possible que la curcumine à dose forte puisse soulager les douleurs articulaires, mais cela n'est pas confirmé par des essais cliniques *versus* placebo de bonne qualité méthodologique [20].

#### **3.3.8.2 Evaluation dans les maladies inflammatoires de l'intestin**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont liées à une hyperactivation du système immunitaire dans la muqueuse intestinale. Elles sont divisées en deux catégories majeures : la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Un essai pilote a été mené chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin afin d'évaluer l'effet de la curcumine dans ces pathologies [116]. Sur les dix patients inclus dans l'étude, cinq souffrent de rectocolite hémorragique et cinq de la maladie de Crohn. Les cinq patients atteints de rectocolite hémorragique sont traités par 550 mg de curcumine deux fois par jour pendant un mois puis trois fois par jour pendant un mois. Les cinq patients avec la maladie de Crohn reçoivent 360 mg de curcumine trois fois par jour pendant un mois puis quatre fois par jour durant un mois. Les résultats de cette étude montrent une amélioration des symptômes inflammatoires avec la curcumine chez les cinq patients atteints de rectocolite hémorragique et chez quatre des cinq patients atteints de maladie de Crohn [81,116,117].

Une étude randomisée, en double aveugle contre placebo a été menée pendant six mois avec 98 patients atteints de rectocolite hémorragique [118]. Les patients reçoivent soit 1 g de curcumine deux fois par jour (n=45) soit un placebo (n=44) en plus d'un traitement par sulfasalazine ou mésalazine dans les deux groupes. Le taux de rechute dans les six mois est significativement plus élevé dans le groupe placebo (20,51 %) que dans le groupe traité par curcumine (4,65 %). De plus, le traitement par curcumine améliore les indices cliniques et endoscopiques mesurés à l'entrée et à la fin de l'étude [81,117,118].

D'autres études incluant un plus grand nombre de patients et de meilleures qualités méthodologiques seraient nécessaires pour confirmer l'effet de la curcumine dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### ***3.3.8.3 Evaluation dans la pancréatite***

La curcumine semble améliorer les résultats cliniques de patients souffrant de pancréatite chronique, une pathologie inflammatoire chronique induite par le stress oxydatif et la peroxydation lipidique. Dans une étude pilote de 15 patients atteints de pancréatite tropicale, l'administration orale de 500 mg de curcumine avec 5 mg de pipérine a montré un soulagement de la douleur et une modification des marqueurs de la peroxydation lipidique (réduction du taux de malonyldaldéhyde) [81].

### ***3.3.8.4 Evaluation dans les pathologies ophtalmologiques inflammatoires***

Dans une étude indienne, 375 mg de curcumine sont administrés oralement trois fois par jour pendant douze semaines à des patients atteints d'uvéïte antérieure chronique. L'uvéïte antérieure chronique est une maladie ophtalmologique inflammatoire rare. Un groupe reçoit la curcumine seule. L'autre groupe, dont les patients sont réactifs au test à la tuberculine, reçoit un traitement antituberculeux associé à la curcumine. Dans les deux groupes, la vue des patients s'est améliorée après deux semaines de traitement bien que la réponse soit meilleure dans le groupe de patients recevant le traitement antituberculeux en plus de la curcumine. Le taux de récurrence dans les trois ans est de 55 % dans le groupe traité par curcumine seule et de 36 % dans le groupe traité par curcumine et antituberculeux. L'efficacité du traitement par curcumine ainsi que le nombre de rechutes est comparable au traitement par corticoïdes qui constitue le traitement standard de cette maladie [119].

La même équipe de chercheurs a évalué les effets de la curcumine sur les pseudotumeurs inflammatoires de l'orbite (PTIO), une maladie ophtalmologique caractérisée par une masse non néoplasique dans l'orbite et une inflammation de la conjonctive associée à une baisse de l'acuité visuelle. Dans cette étude de faible effectif, huit patients avec PTIO reçoivent 375 mg de curcumine trois fois par jour pendant 6 à 22 semaines jusqu'à régression des symptômes. Seuls cinq patients terminent l'étude et quatre recouvrent la vue [81,86].

Les résultats sont encourageants bien que d'autres études incluant un plus grand nombre de patients et de meilleures qualités méthodologiques soient nécessaires pour confirmer l'effet de la curcumine dans ces pathologies ophtalmologiques inflammatoires.

### ***3.3.8.5 Evaluation dans le psoriasis***

La curcumine a montré des effets bénéfiques sur le psoriasis, une maladie de peau inflammatoire.

Dans cette étude, les effets anti-inflammatoires de la curcumine ont été mesurés par son influence sur l'activité phosphorylase kinase (PhK) qui est un marqueur du psoriasis. L'activité PhK est mesurée chez 40 patients divisés en quatre groupes : un groupe atteint de psoriasis mais non traité, un groupe traité par calcipotriol, un groupe recevant la curcumine par voie locale et un groupe contrôle constitué de sujets sains, sans psoriasis [120]. Les résultats montrent que l'activité PhK est plus forte chez les sujets atteints de psoriasis non traités, basse dans les groupes traités par calcipotriol et curcumin et encore plus basse chez les sujets sains. La diminution de l'activité PhK induite par la curcumine et le calcipotriol est associée à la baisse des récepteurs de la transferrine, de la sévérité de la kératose et de la densité des cellules épidermiques cytotoxiques T CD8<sup>+</sup> considérés comme des marqueurs cliniques de l'activité psoriatique [31,120].

## 3.4 Etude toxicologique et de sécurité

### 3.4.1 Saule

Selon le rapport de l'HMPC sur l'écorce de saule, une étude a montré que la salicine n'induit pas de lésions gastriques chez le rat à la dose de 5 mmol/kg alors que la saligénine et le salicylate de sodium induisent de sévères lésions gastriques doses-dépendantes pour des concentrations de 1 à 5 mmol/kg. L'écorce de saule serait moins propice à l'induction d'effets indésirables sur l'estomac que l'acide acétylsalicylique. Ce pourrait être en raison de la génération des métabolites actifs dans l'intestin après passage des glycosides intacts dans l'estomac qui n'inhibent pas la cyclooxygénase de l'estomac [45,92].

Une étude clinique évaluant l'effet d'un extrait d'écorce de saule sur l'agrégation plaquettaire a été menée sur 51 patients. Deux groupes de patients avec des douleurs lombaires chroniques reçoivent l'extrait éthanolique d'écorce de saule (Assalix<sup>®</sup>) correspondant à une dose journalière de 240 mg de salicine (n=19) ou le placebo (n=16) pendant 28 jours. Un troisième groupe de patients ayant un risque de maladie ischémique cardiaque (n=16) est traité par 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour durant cette même période. L'agrégation plaquettaire induite par acide arachidonique, mesurée *ex vivo*, est inhibée par l'extrait d'écorce de saule mais beaucoup moins qu'avec l'acide acétylsalicylique. Les taux d'agrégation plaquettaire sont respectivement de 78 %, 61 % et 12,7 % dans les groupes placebo, extrait d'écorce de saule et acide acétylsalicylique. L'agrégation plaquettaire induite par ADP ou collagène est également mesurée. Les données indiquent que l'extrait d'écorce de saule peut affecter l'agrégation plaquettaire mais moins que l'acide acétylsalicylique [121].

### 3.4.2 Reine-des-prés

Selon des études *in vivo* rapportées dans les monographies élaborées par l'ESCOP et l'HMPC, les fleurs de reine-des-prés réduiraient la formation de lésions gastriques induites par réserpine sur des rats et des souris [45,89].

Une action anticoagulante et un effet fibrinolytique ont été mis en évidence *in vivo* chez l'animal par des études russes [45].

Selon le rapport de l'ESCOP, les fleurs de reine-des-prés et leurs extraits n'ont pas montré d'influence sur la fonction hépatique chez le rat et le lapin [45].

### 3.4.3 Cassis

Un extrait hydroalcoolique de feuilles de *Ribes nigrum* administré oralement à des rats à des doses journalières de 2 g/kg pendant 21 jours ou de 1,34 g/kg pendant 28 jours n'a pas montré d'effet ulcérogène sur la muqueuse gastrique contrairement à l'acide niflumique à 15 et 20 mg/kg [46].

### 3.4.4 Ortie

Selon une étude *in vitro* rapportée par l'HMPC, l'ortie a un effet antiagrégant plaquettaire dans lequel les flavonoïdes sont impliqués [90].

L'extrait aqueux des parties aériennes de l'ortie entraîne une légère contraction suivie d'une relaxation du muscle utérin sur l'utérus isolé d'une souris non gravide. Sur le muscle utérin d'une souris gravide, l'extrait augmente la contraction musculaire. Les auteurs concluent que l'extrait a une activité adrénolytique similaire à l'action de la dihydroergotamine [45,90].

Les effets diurétiques et natriurétiques sont accompagnés d'un effet hypotenseur décrit dans l'expérience de Tahri avec un extrait aqueux des parties aériennes d'ortie [45,122].

### 3.4.5 Frêne

L'esculétol, l'esculoside et l'isoscopolamine ont montré un effet photosensibilisant local dans des études sur l'animal. Cependant, cet effet n'a pas été reporté après administration orale avec ces coumarines ni avec d'autres structures similaires [28].

Les composés coumariniques de la feuille de frêne possède la structure chimique de base pour une activité anticoagulante [28].

### 3.4.6 Harpagophyton

Les doses létales  $DL_0$  et  $DL_{50}$  d'*Harpagophytum procumbens* ont été déterminées chez la souris avec différents extraits de racine d'harpagophyton. Les résultats montrent une très faible toxicité aiguë chez la souris [45,62].

Les études menées sur les rats n'ont pas montré de pathologie hématologique après 21 jours de traitement par voie orale avec 7,5 g/kg ni de toxicité hépatique après 7 jours de traitement par voie orale avec 2,0 g/kg de racine d'harpagophyton [65]. Ces données ne sont pas suffisantes pour établir le profil de la toxicité chronique de l'harpagophyton.

Un effet bradycardisant et hypotenseur a été observé sur des rats avec un extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* administré par voie orale et par voie intrapéritonéale. Sur un cœur de lapin, l'extrait entraîne une légère baisse du rythme cardiaque associée à un effet inotrope positif à faible dose et négatif à haute dose [123]. Les auteurs suggèrent que l'extrait pourrait avoir un effet semblable au vérapamil sur la pénétration du calcium dans les cellules myocardiques [62,123].

### 3.4.7 Réglisse

Chez la souris, la dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) par voie orale pour l'extrait de *Glycyrrhiza* est supérieure à 7,5 g/kg. Pour le rat, les valeurs de la DL<sub>50</sub> sont comprises entre 14,2 et 18,0 g/kg [79].

### 3.4.8 Curcuma

L'expérimentation animale révèle l'absence de toxicité aiguë ou chronique de la curcumine *per os*. Cette innocuité est confirmée chez l'humain par plusieurs essais cliniques de phase I qui n'ont relevé aucun effet indésirable sévère, même à des doses très élevée (8g/j). Mais les éventuels effets indésirables d'un traitement au long cours ne sont pas connus. Quelques données expérimentales conduisent à suspecter une interaction possible avec divers agents anti-cancéreux notamment le cyclophosphamide [20].

Ni la curcumine, ni *Curcuma longa* n'apparaît comme mutagène ou toxique pour l'embryon ou le fœtus. Cependant, une hépatotoxicité a été observée à haute dose chez la souris et chez le rat [91].

Des études *in vitro* et chez l'animal montrent que la curcumine inhibe l'agrégation plaquettaire [117]. En théorie, une interaction avec les anticoagulants, AINS et antiplaquettaire est donc envisageable [24].

Un extrait de *C. longa* a montré un effet protecteur sur la formation de lésions gastriques lorsqu'il est administré *per os* à des rats avec un effet comparable à celui de la ranitidine. Afin d'élucider ce mécanisme d'action, l'effet d'un extrait de *C. longa* et de la curcumine a été étudié sur le récepteur histaminergique H2. Les données de cette étude suggèrent que l'extrait de *C. longa* agit comme un antagoniste compétitif et sélectif du récepteur H2. La curcumine seule n'a pas d'effet sur l'activité du récepteur H2 [124].

## **4 Utilisation des plantes anti-inflammatoires : Indications, posologies, effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi**

### **4.1 Saule**

#### **4.1.1 Indications**

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour l'écorce de tige de saule par voie orale, les indications thérapeutiques suivantes : traditionnellement utilisé 1° dans les états fébriles et grippaux ; 2° comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires) ; 3° dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Cette dernière indication est également autorisée pour les préparations destinées à un usage local [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt)* précise que l'écorce de saule est utilisée dans les états fébriles, les douleurs rhumatismales et les céphalées [20,21].

Au niveau européen, l'ESCOP reconnaît l'indication de l'écorce de saule dans le traitement des douleurs lombaires et dans le traitement symptomatique des douleurs arthrosiques et rhumatismales [45].

La monographie communautaire élaborée par l'HMPC précise que l'usage d'un extrait sec hydroéthanolique à 70 % (8-14:1) et quantifié en salicine à 15 % en moyenne, est bien établi dans le traitement symptomatique de courte durée des douleurs lombaires. Les autres formes (teinture, poudre, écorce, extrait fluide et extraits secs aqueux) ont des usages traditionnels dans le traitement des douleurs articulaires mineures, de la fièvre associée à des refroidissements et des céphalées [20,125].

#### **4.1.2 Préparations et posologies**

##### **4.1.2.1 Préparations**

Les écorces de saule sont inscrites à la Pharmacopée européenne et disposent d'une monographie de contrôle. L'écorce de saule sert à préparer l'extrait sec d'écorce de saule. La Pharmacopée européenne considère que l'extrait sec doit contenir au minimum 5 % de dérivés salicylés exprimés en salicine [20].



Les monographies élaborées par l'HMPC indiquent pour chaque préparation le rapport de la plante sèche sur la préparation finale avec parfois une fourchette pour la quantité de plante selon la teneur de celle-ci en constituant actif. Par exemple, un extrait sec aqueux (16-20:1) a été préparé avec 16 à 20 g de plante sèche pour obtenir 1 g d'extrait sec.

La monographie de l'écorce de saule établie par l'HMPC mentionne trois extraits secs aqueux (16-20:1, 8-16:1, 16-23:1), un extrait fluide (1:1) et une teinture (1:5) avec pour solvant d'extraction l'éthanol 25 % V/V, la poudre et l'écorce en morceaux en plus de l'extrait sec éthanolique utilisé dans les douleurs lombaires [125].

#### **4.1.2.2 Posologies**

La Commission E préconise une dose journalière correspondant à 60-120 mg de salicine [20,21].

Pour l'ESCOP, la dose journalière des extraits sec aqueux ou hydroalcooliques, teintures ou extraits fluides est équivalente à 120-240 mg de salicine, soit le double de la dose journalière préconisée par la Commission E [45].

La dose journalière recommandée par l'HMPC pour l'extrait sec hydro-éthanolique à 70 % (8-14:1) d'usage bien établi dans les douleurs lombaires est de 1572 mg d'extrait sec, *per os*, soit environ 240 mg de salicine. La dose journalière est divisée en deux prises [20,125].

Les posologies précisées par l'HMPC pour les autres formes traditionnellement utilisées pour les douleurs articulaires mineures, la fièvre associée à des refroidissements et les céphalées chez l'adulte et la personne âgée sont les suivantes :

- a) Extraits sec aqueux (16-20:1, 8-16:1) : 600 mg deux fois par jour
- b) Extrait sec aqueux (16-23:1) : 480 mg deux fois par jour
- c) Extrait fluide (1:1) : 1 à 3 mL, trois fois par jour
- d) Teinture (1:5) : 15-24 mL par jour
- e) Ecorce réduite en morceaux pour infusion : 1 à 3 g, trois à quatre fois par jour
- f) Poudre d'écorce : 260-500 mg trois fois par jour

La monographie rédigée par l'HMPC précise que la durée du traitement devrait être limitée à quatre semaines dans les douleurs lombaires et articulaires [125].

Fleurentin et Wichtl proposent l'utilisation de l'écorce de saule en décoction : mélanger 2 à 3 g de drogue finement coupée ou grossièrement pulvérisée à de l'eau froide, porter à ébullition et filtrer après 5 minutes [21]. Fleurentin précise le volume d'eau : 5 à 10 g d'écorce en décoction 15 min, dans respectivement  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  litre d'eau à boire par jour [23].

### **4.1.3 Effets indésirables**

Les effets secondaires retrouvés concernent l'allergie [126]. En effet, au cours des essais cliniques, on a pu observer plusieurs cas de réactions allergiques cutanées.

Les risques de gastrite existent mais sont inférieurs à ceux occasionnés par l'acide acétylsalicylique [126]. Des plaintes gastro-intestinales ont été rapportées de type diarrhée, dyspepsie, vomissement, brûlure d'estomac. Cependant les troubles gastro-intestinaux observés tendent à être moins sévères que ceux observés avec les AINS [99,100].

Les données de l'étude clinique de Krivoy *et al* (2001) indiquent que l'extrait d'écorce de saule peut inhiber l'agrégation plaquettaire, cependant l'effet est modéré par rapport à l'acide acétylsalicylique [121].

### **4.1.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

L'écorce de saule est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse, en cas d'asthme, d'hypersensibilité aux salicylés ou à d'autres AINS, d'ulcère gastrique actif ou de déficience en G6PD.

Une surveillance médicale est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'ulcère gastroduodéal, ou de troubles de la coagulation. Ne pas associer d'autres salicylés ou d'autres AINS sans avis médical [20,125].

L'usage de l'extrait d'écorce de saule n'est pas recommandé avant l'âge de 18 ans, sauf avis médical. L'ESCOP et l'HMPC précisent que l'utilisation de l'acide acétylsalicylique chez l'enfant est associée au syndrome de Reye et qu'en raison de la similarité structurale entre les dérivés salicylés de l'écorce de saule et l'acide acétylsalicylique, le risque de survenue de ce syndrome n'est pas à écarter [45,125].

Son usage n'est ni recommandé au cours de la grossesse, ni pendant l'allaitement [20,125].

Il existe un risque d'interaction avec les anticoagulants coumariniques [125].

## 4.2 Reine-des-prés

### 4.2.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour la fleur et la sommité fleurie de reine-des-prés, les indications thérapeutiques suivantes par voie orale : traditionnellement utilisé 1° pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ; 2° dans les états fébriles et grippaux ; 3° comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires) ; 4° pour favoriser l'élimination rénale d'eau ; 5° dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Cette dernière indication est également autorisée pour les préparations destinées à un usage local [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM* précise que la reine-des-prés (fleurs et parties aériennes) est utilisée comme traitement complémentaire des refroidissements [20,21].

Au niveau européen, les monographies élaborées par l'HMPC de la fleur de reine-des-prés et la partie aérienne reconnaissent les mêmes usages traditionnels dans le traitement complémentaire des refroidissements et des douleurs articulaires mineures. L'HMPC précise que ces indications ne sont fondées que sur l'ancienneté de l'usage [89].

La monographie rédigée par l'ESCAP indique que la sommité fleurie de reine-des-prés est utilisée en traitement complémentaire des refroidissements et pour favoriser l'élimination rénale d'eau [45].

### 4.2.2 Préparations et posologies

#### 4.2.2.1 Préparations

Pour les fleurs de reine-des-prés, une seule préparation est mentionnée dans la monographie de l'HMPC, les fleurs de reine-des-prés réduites en morceaux. La monographie de la partie aérienne de reine-des-prés cite en plus de la drogue réduite en morceaux, la poudre de plante et une teinture (1:5) avec l'éthanol 45 % V/V pour solvant d'extraction. La teinture est uniquement indiquée dans le traitement des douleurs articulaires mineures [89].

L'ESCAP mentionne un extrait fluide (1:2) pour la partie aérienne de *Filipendula ulmaria* [45]. La sommité fleurie de reine-des-prés peut aussi être utilisée sous forme de suspension intégragrale de drogue fraîche, d'extrait sec aqueux, d'extrait fluide (éthanol 25 % V/V) (1:1), d'extrait fluide avec glycérine (1:1) et de teinture mère homéopathique [127].

#### **4.2.2.2 Posologies**

La Commission E décrit le même usage pour les parties aériennes et les fleurs de *Filipendula ulmaria* avec cette seule différence de dosage : de 2,5 à 3,5 g de fleurs par jour ou 4 à 5 g par jour de parties aériennes [20,21].

Selon, l'HMPC, les doses journalières de fleurs de reine-des-prés en infusion sont de 2,5 à 6 g, divisées en 1 à 3 prises. Les sommités fleuries sont utilisées en infusion à une dose de 1,5 à 6 g par prise ou de 2 à 18 g par jour. En poudre, la dose par prise est de 250 à 500 mg, et de 250 à 1500 mg par jour. Pour la teinture (1:5), la dose par prise est de 2 à 4 mL et la dose journalière est de 6 à 12 mL. Ces posologies sont proposées pour l'adulte. La durée du traitement dans les douleurs articulaires mineures ne doit pas excéder quatre semaines [89].

L'ESCOP indique une dose de 2 à 6 g de sommités fleuries par jour en infusion chez l'adulte et propose des posologies adaptées à l'âge de l'enfant :

- Enfant de 1 à 4 ans : 1 à 2 g par jour
- Enfant de 4 à 10 ans : 2 à 3 g par jour
- Enfant de 10 à 16 ans : dose adulte, soit 2 à 6 g par jour

La dose journalière recommandée par l'ESCOP, pour l'extrait fluide (1:2) est de 3 à 6 mL et pour la teinture (1:5) est de 7,5 à 15 mL [45].

Concernant le mode de préparation de l'infusion, il est conseillé de verser 150 mL d'eau bouillante sur 4 à 6 g de fleurs de reine-des-prés, de filtrer environ 10 minutes et, de boire les infusions bien chaudes [21].

#### **4.2.3 Effets indésirables**

Aucun effet indésirable n'est reporté dans les différentes monographies (ESCOP, HMPC, Commission E).

#### **4.2.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

La reine-des-prés est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux salicylés [45,89].

Son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée en raison de l'absence de données. De même chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans [89].

L'association avec des salicylés ou d'autres AINS est déconseillée sans avis médical [89].

## 4.3 Cassis

### 4.3.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour la feuille de cassis, les indications thérapeutiques suivantes par voie orale : traditionnellement utilisé 1° pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ; 2° dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (indication également admise par voie locale) ; 3° pour favoriser l'élimination rénale d'eau et, 4° comme adjuvant des régimes amaigrissants [20].

La feuille de cassis ne fait pas l'objet d'une monographie de la Commission E du *BfArM* allemand [20].

Au niveau européen, l'ESCOP reconnaît l'indication dans le traitement symptomatique des douleurs rhumatismales [45]. La monographie élaborée par l'HMPC précise que les indications de la feuille de *Ribes nigrum* dans les douleurs articulaires mineures et dans l'augmentation du volume urinaire pour faciliter les fonctions d'élimination dans les gènes urinaires mineures ne sont fondées que sur l'ancienneté de l'usage [26].

### 4.3.2 Posologies

Dans le traitement des douleurs articulaires mineures, la monographie de l'HMPC indique une dose de 2 à 4 g de feuilles par tasse en infusion trois fois par jour chez adulte. La durée du traitement est de quatre semaines [26].

La monographie élaborée par l'ESCOP précise une quantité d'infusion de 250 à 500 mL par jour réalisée avec 20 à 50 g de feuilles séchées par litre d'eau infusées pendant 15 minutes. Pour l'extrait fluide (1:1) la posologie est de 5 mL deux fois par jour à prendre avant les repas [45].

### 4.3.3 Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'est reporté [26,45].

#### **4.3.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

La feuille de cassis est contre-indiquée dans les cas où une restriction hydrique est recommandée, en cas d'œdème liés à une insuffisance cardiaque ou rénale.

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée. De même pendant la grossesse et l'allaitement en l'absence de données suffisantes [26].

Sauf sur avis médical, l'association avec un diurétique n'est pas recommandée, les feuilles de cassis ayant une action diurétique [26,45].

## 4.4 Ortie

### 4.4.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour la feuille et les parties aériennes d'ortie, deux indications thérapeutiques aussi bien pour la voie orale que pour la voie locale : traditionnellement utilisé 1° dans les états séborrhéiques de la peau ; 2° dans le traitement symptomatologique des manifestations articulaires douloureuses mineures [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM* précise que la feuille d'ortie est utilisée en usage interne et externe comme thérapeutique complémentaire des états rhumatismaux, en usage interne comme traitement des maladies inflammatoires des voies urinaires et comme traitement et prévention des lithiases rénales [20,21].

Au niveau européen, l'HMPC a, en 2008, publié une monographie communautaire pour les parties aériennes et a proposé un projet pour la feuille. Les deux sont traditionnellement utilisées en cas de douleurs articulaires et de problèmes urinaires. Les parties aériennes peuvent aussi être utilisées dans les états séborrhéiques de la peau [20].

L'ESCAP revendique l'indication des feuilles et des parties aériennes de l'ortie dans le traitement de l'arthrite, l'arthrose et des douleurs rhumatismales et reconnaît son usage comme diurétique [45].

### 4.4.2 Préparations et posologies

La posologie préconisée par la Commission E est de 8 à 12 g de feuilles par jour, ou préparation correspondante [20,21].

Les nombreuses formes possibles et leur posologie sont détaillées dans les monographies de l'HMPC pour leur utilisation dans le traitement des douleurs articulaires mineures et pour augmenter le volume urinaire pour faciliter l'élimination dans les gênes urinaires mineures.

Pour la feuille d'ortie :

- a) Feuilles fractionnées : 2 à 4 g par prise pour la préparation d'infusion, 3 à 6 fois par jour. La dose journalière est équivalente à 8 à 12 g de feuilles.
- b) Extrait fluide hydroéthanolique (1:5) : 30 à 40 gouttes par voie orale, 3 à 4 fois par jour
- c) Extrait sec aqueux (4,7-6:1) : 750 mg par prise, 2 à 3 fois par jour
- d) Extrait sec aqueux (5-10:1) : 450 mg par prise, 3 fois par jour
- e) Extrait sec éthanolique (8-10:1 ; éthanol 50 % V/V) : 540 mg par prise, 2 fois par jour.

Pour les parties aériennes de l'ortie :

- A) Drogue séchée, coupée : 2 à 4 g par prise en infusion jusqu'à trois fois par jour
- B) Poudre de plante : 380 à 570 mg par prise jusqu'à 3 à 4 fois par jour
- C) Jus frais des parties aériennes (1:0,5-1,1) : 10 à 15 mL par prise jusqu'à 3 fois par jour
- D) Jus frais des parties aériennes (1,36-1,96:1) : 3,5 mL par prise jusqu'à 3 à 4 fois par jour
- E) Extrait fluide éthanolique (1:1 ; éthanol 25 % V/V) : 3 à 4 mL par prise jusqu'à 3 fois par jour
- F) Extrait fluide éthanolique (1:1,8-2,2 ; éthanol 30 % V/V) : 100 gouttes par prise jusqu'à 4 fois par jour
- G) Teinture (1:5 ; éthanol 45 % V/V) : 2 à 6 mL par prise jusqu'à trois fois par jour
- H) Extrait sec aqueux (5-10:1) correspondant à 2 à 4 g de parties aériennes par prise jusqu'à 3 fois par jour.

Les doses indiquées sont données pour l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Concernant l'utilisation dans les douleurs articulaires mineures, la durée du traitement ne doit pas excéder quatre semaines [90].

L'ESCOP mentionne l'usage externe des feuilles d'ortie fraîches dans le traitement des douleurs à appliquer 30 secondes sur la zone douloureuse une fois par jour [45].

Fleurentin propose une infusion de feuille d'ortie préparée avec 5 à 10 g de feuilles pour  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  litre d'eau par jour [23].

#### **4.4.3 Effets indésirables**

Des troubles gastro-intestinaux, tels que des nausées et des diarrhées, sont rapportés.

Quelques cas d'allergies (réaction cutanée avec exanthème et démangeaisons) ont été observés après administration orale [21,45,90].

#### **4.4.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

L'ortie (feuilles et parties aériennes) est contre-indiquée en cas de pathologie nécessitant une restriction hydrique (insuffisance cardiaque ou rénale sévère par exemple) [21,90].

En l'absence de données suffisantes de sécurité sur l'utilisation de l'ortie pendant la grossesse et l'allaitement, son usage n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante. De même chez l'enfant de moins de 12 ans [90].



## 4.5 Frêne

### 4.5.1 Indications

Les feuilles du frêne commun, *Fraxinus excelsior*, sont traditionnellement indiquées par voie orale dans le traitement des douleurs articulaires, pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, pour favoriser l'élimination rénale d'eau et comme adjuvant des régimes amaigrissants [23].

La monographie établie par l'HMPC précise que les indications des feuilles de *Fraxinus excelsior* L. ou de *F. angustifolia* Vahl pour soulager les douleurs articulaires mineures et pour augmenter le volume urinaire afin de faciliter les fonctions d'élimination dans les gènes urinaires mineures ne sont fondées que sur l'ancienneté de l'usage [28].

La Commission E allemande n'autorise pas l'usage de cette espèce, son intérêt n'étant pas convenablement établi ; cela étant, aucun risque n'est connu et son utilisation dans un mélange n'est pas formellement prohibée. D'ailleurs, une spécialité contenant écorce de frêne, solidage et peuplier est proposée en Allemagne en cas d'algies rhumatismales (Phytodolor®) [20].

### 4.5.2 Posologies

La monographie de l'HMPC indique des posologies pour la préparation d'infusion chez l'adulte :

- 20 g de drogue fragmentée dans 1 litre d'eau en décoction à diviser en 2 ou 3 doses
- 10 à 30 g de drogue fragmentée dans 1 litre d'eau bouillante en infusion à diviser en 2 ou 3 doses

La durée de traitement ne doit pas excéder quatre semaines dans le traitement des douleurs articulaires [28].

### 4.5.3 Effets indésirables

Aucun effet indésirable connu [28].

### 4.5.4 Contre-indications et précautions d'emploi

La feuille de frêne est contre-indiquée dans les cas où une restriction hydrique est recommandée, en cas d'œdème liés à l'insuffisance cardiaque ou rénale.

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée. En l'absence de données chez la femme enceinte et allaitante, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée [28].

## 4.6 Harpagophyton

### 4.6.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour la racine secondaire tubérisée d'harpagophyton, l'indication thérapeutique suivante : traditionnellement utilisé, pour la voie orale aussi bien qu'en usage local, dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM* précise que la racine d'harpagophyton est utilisée en cas de perte d'appétit et de dyspepsie et comme traitement des manifestations dégénératives de l'appareil locomoteur [20].

Au niveau européen, la monographie communautaire élaborée par l'HMPC précise que les indications de l'harpagophyton (troubles digestifs modérés, pertes d'appétit, douleurs articulaires mineures) ne sont fondées que sur l'ancienneté de l'usage [20,62].

L'ESCOP reconnaît l'usage des racines secondaires d'harpagophyton dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses, dans le soulagement des douleurs lombaires, en cas de perte d'appétit et de dyspepsie [45].

Les indications traditionnelles en Europe sont généralement les suivantes : troubles digestifs, arthrite, douleurs hépatiques, gastriques, rénales, biliaires, allergies et problèmes liés au vieillissement. En médecine populaire sud-africaine, la drogue est utilisée comme tonique amer dans les troubles digestifs, comme fébrifuge, comme analgésique et dans les douleurs de l'accouchement [21].

### 4.6.2 Préparations et posologies

#### 4.6.2.1 Préparations

La racine secondaire tubérisée, coupée et séchée est inscrite à la Pharmacopée européenne. L'extrait sec de racine d'harpagophyton dispose d'une monographie à la Pharmacopée française.

La monographie communautaire élaborée par l'HMPC recense onze préparations avec leur posologie : poudre sèche, racine en morceaux, extrait fluide (1:1 ; 30 % V/V éthanol), extrait mou (2,5-4,0:1 ; 70 % V/V éthanol), extrait sec aqueux (1,5-2,5:1), extrait sec aqueux (5-10 :1), extrait sec éthanolique (2,6-4:1 ; 30 % V/V éthanol), extrait sec éthanolique (1,5-2,1:1 ; 40 % V/V éthanol), extrait sec éthanolique (3-5:1 ; 60 % V/V éthanol), extrait sec éthanolique (3-5:1 ; 80 % V/V éthanol) et extrait sec éthanolique (6-12:1 ; 90 % V/V éthanol) [62].

### 4.6.2.2 Posologies

Les posologies sont données pour un adulte.

En Allemagne, la posologie dans le traitement complémentaire des maladies dégénératives du système locomoteur édictée par la commission E est de 4,5 g de drogue et préparations équivalentes par jour [21].

Dans les douleurs arthrosiques, l'ESCOP retient une dose de 2 à 5 g de drogue par jour ou extraits aqueux ou hydroalcooliques équivalents. Dans les douleurs lombaires, la dose retenue est de 4,5 à 9 g de drogue par jour ce qui, en extrait sec, est équivalent à 30 à 100 mg d'harpagoside [45].

Le projet de l'HMPC propose des posologies de racines identiques à celles de la Commission E divisées en trois prises et propose en outre des posologies pour les extraits, variable selon le rapport racine/solvant et selon la composition du mélange hydroalcoolique mis en œuvre. La monographie préconise par ailleurs de limiter l'emploi à quatre semaines pour les douleurs articulaires [20].

Posologies quotidiennes proposées pour un adulte par l'HMPC dans les douleurs articulaires mineures [62]:

- A) Drogue en morceau : 4,5 g dans 500 mL d'eau en infusion divisé en 3 prises
- B) Poudre sèche : 1,35 g divisé en 3 prises
- C) Extrait fluide (1:1 ; 30 % V/V éthanol) : 15 mL
- D) Extrait mou (2,5-4,0:1 ; 70 % V/V éthanol) : 10 mL
- E) Extrait sec aqueux (1,5-2,5:1) : 300 mg à 2,4 g divisé en 2 ou 3 prises
- F) Extrait sec aqueux (5-10:1) : 600 à 800 mg divisé en 2 ou 3 prises
- G) Extrait sec éthanolique (2,6-4:1 ; 30 % V/V éthanol) : 460 mg à 1,6 g divisé en 2 à 4 prises
- H) Extrait sec éthanolique (1,5-2,1:1 ; 40 % V/V éthanol) : 600 mg à 2,7 g divisé en 2 à 3 prises
- I) Extrait sec éthanolique (3-5:1 ; 60 % V/V éthanol) : 960 mg divisé en 2 à 4 prises
- J) Extrait sec éthanolique (3-6:1 ; 80 % V/V éthanol) : 300 mg divisé en 3 prises
- K) Extrait sec éthanolique (6-12:1 ; 90 % V/V éthanol) : 90 mg divisé en 2 prises

Concernant la préparation de l'infusion, Wichtl conseille de verser 300 mL d'eau bouillante sur 4,5 g de drogue finement coupée ou grossièrement pulvérisée et de laisser reposer à température ambiante pendant 8 h avant de filtrer [21]. Fleurentin propose une décoction de 15 minutes avec 2,5 à 5 g de drogue pour respectivement ¼ à ½ litre d'eau à boire dans la journée [23].

### 4.6.3 Effets indésirables

Les observations réunies chez l'Homme n'ont fait apparaître aucun effet indésirable majeur de la racine d'harpagophyton.

La plupart des effets indésirables observés au cours des études cliniques sont des troubles gastro-intestinaux légers à modérés de type diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences. Quelques cas de manifestations allergiques cutanées et de céphalées ont été observés [62,110].

Selon l'EMA, la fréquence des effets indésirables n'est pas connue [62].

Dans l'étude à long terme de Chrubasik avec un extrait aqueux d'*Harpagophytum procumbens*, des troubles musculosquelettiques et une augmentation asymptomatique des GGT ont été mentionnés [110].

Des études *in vivo* ont montré que l'extrait méthanolique d'*Harpagophytum procumbens* exerce un effet hypotenseur et bradycardisant sur des rats et pourrait avoir un mécanisme d'action similaire au verapamil qui régule le flux de calcium dans la cellule [123,128,129]. Les données de l'étude de Chrubasik évaluant la sécurité d'un extrait d'*Harpagophytum procumbens* sur un an sont rassurantes car elles n'ont pas montré d'effet sur la pression sanguine et le rythme cardiaque [110].

### 4.6.4 Contre-indications et précautions d'emploi

Dans la monographie établie par la Commission E, les ulcères gastriques et duodénaux constituent une contre-indication et, en cas de lithiase biliaire, la prise d'harpagophyton ne peut s'envisager qu'après consultation d'un médecin [20,21]. La contre-indication de l'ulcère gastrique est reprise par l'ESCP.

D'après la monographie de l'HMPC, l'usage de l'harpagophyton n'est recommandé ni avant l'âge de 18 ans, ni chez la femme enceinte ou allaitante en raison de l'absence de données ; il devrait être évité en cas d'ulcère gastroduodéal et se faire avec prudence chez les patients souffrant de troubles cardiaques d'après l'étude de Circosta [123].

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse reportée dans les monographies de l'ESCP, de l'HMPC et de la Commission E. Bien qu'une activité inhibitrice modérée ait été observée avec l'extrait d'harpagophyton pour les CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, on ne peut pas prédire ces résultats *in vivo* [130].

## 4.7 Réglisse

### 4.7.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour les organes souterrains de réglisse, les indications thérapeutiques suivantes (voie orale) : traditionnellement utilisé 1° dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; 2° dans le traitement symptomatique de la toux. En usage local, une indication est autorisée : traditionnellement utilisé (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E précise que la racine de réglisse est utilisée en cas d'inflammation des voies respiratoires supérieures [20].

Au niveau européen, la monographie élaborée par l'HMPC reconnaît l'usage traditionnel de la réglisse dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnements et dyspepsie et comme expectorant dans le traitement de la toux associée à un refroidissement. La monographie précise que ces indications ne sont fondées que sur l'ancienneté de l'usage [79]. L'ESCOP reconnaît l'usage de la racine de réglisse comme adjuvant au traitement d'ulcères gastroduodénaux et de gastrite, ainsi que dans le traitement de la toux comme expectorant [45].

La racine de réglisse est inscrite à la Pharmacopée européenne ainsi que l'extrait fluide éthanolique titré de réglisse préparé à partir de la racine de réglisse. L'extrait fluide éthanolique de réglisse est titré entre 3 et 5 % d'acide glycyrrhizique [20].

### 4.7.2 Préparations et posologies

La monographie établie par la Commission E précise que la racine de réglisse est utilisée en cas d'inflammation des voies respiratoires supérieures à la posologie de 5 à 15 g de racine par jour, soit de 200 à 600 mg d'acide glycyrrhizique et de 0,5 à 1 g de suc par jour en cas d'affection respiratoire. Le suc est utilisé en cas d'ulcère gastroduodéal à la posologie de 1,5 à 3 g par jour [20].

La monographie établie par l'ESCOP précise que la posologie journalière dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal et de la gastrite est de 5 à 15 g de racine de réglisse, équivalent à 200 à 600 mg d'acide glycyrrhizique ou préparations équivalentes, ou 5 à 15 mL d'extrait fluide éthanolique standardisé inscrit à la Pharmacopée européenne contenant 4,0 % m/m d'acide glycyrrhizique et 53 à 65 % V/V d'éthanol [45]. La posologie indiquée dans le traitement de la toux est de 1,5 à 5 g de racine de réglisse par jour, équivalent à 60 à 200 mg d'acide glycyrrhizique ou préparations équivalentes ou de 1,5 à 5 mL d'extrait fluide standardisé inscrit à la Pharmacopée européenne. Les doses sont données pour un adulte.

La monographie élaborée par l'HMPC détaille les préparations et les posologies pour chacune des deux indications : les troubles digestifs et la toux. Les posologies proposées pour le traitement symptomatique des troubles digestifs, pour un adulte, sont :

- A) Racine de réglisse coupée en morceaux : 1,5 à 2 g de drogue dans 150 mL d'eau, en infusion ou en décoction, 2 à 4 fois par jour après les repas.
- B) Extrait mou aqueux (1:0,4-0,5) et extrait sec aqueux (1:0,4-0,5) : 32 mg 2 à 3 fois par jour. Ne pas dépasser 160 mg/j.

La durée du traitement ne doit pas excéder quatre semaines.

Les posologies proposées dans le traitement de la toux, pour un adulte, sont :

- A) Racine de réglisse coupée en morceaux : 1,5 g de drogue dans 150 mL d'eau, en infusion ou en décoction, 2 fois par jour.
- B) Extrait mou aqueux (3:1) et extrait sec aqueux (3:1) : 1,2 à 1,5 g, 3 à 4 fois par jour.

Si les symptômes persistent plus d'une semaine, un médecin doit être consulté.

La *Note Explicative* de 1998 précise que la dose maximale est de 8 g/j en infusion, 3mg/kg de glycyrrhizine par jour pour les extraits et de 5g/j en poudre. Il faut tenir compte de l'ingestion simultanée de réglisse (boisson, confiseries).

L'ESCAP précise que la dose maximale journalière de 15 g de racine de réglisse ou de 600 mg de glycyrrhizine ne doit jamais être dépassée.

### **4.7.3 Effets indésirables**

Des fortes doses ou une utilisation prolongée peuvent conduire à un effet minéralocorticoïde : rétention de sodium et perte de potassium accompagnées d'hypertension, d'œdèmes et inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans de rares cas, une myopathie hypokaliémique peut se produire [45].

Une utilisation au long cours peut entraîner une potentialisation de l'effet des cardiotoniques, une difficulté à ajuster la posologie d'un traitement anti-hypertenseur et elle ne doit pas accompagner la prise de diurétiques antikaliurétiques (spironolactone, triamtérène, amiloride) [24].

### **4.7.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

La racine de réglisse est contre-indiquée en cas de troubles cardio-vasculaires tels que l'hypertension, en cas d'insuffisance rénale, de troubles hépatiques, d'hypokaliémie et d'obésité sévère [45].

La racine de réglisse ne doit pas être utilisée concomitamment avec la prise de diurétiques, cardiotoniques, corticostéroïdes, laxatifs stimulants ou tout autre médicament pouvant aggraver les désordres électrolytiques [79].

La racine de réglisse ne doit pas être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement [45].

## 4.8 Curcuma

### 4.8.1 Indications

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer, pour le rhizome de curcuma long, les indications thérapeutiques suivantes par voie orale : traditionnellement utilisé 1° comme cholérétique ou cholagogue ; 2° dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique ; 3° pour stimuler l'appétit [20].

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E du *BfArM* précise que le curcuma est utilisé en cas de troubles dyspeptiques à la posologie de 1,5 à 3 g par jour de rhizome fragmenté ou préparations correspondantes [20]. Cette indication et cette posologie sont reprises par le projet de monographie communautaire élaborée par l'HMPC et par l'ESCP [45,91].

### 4.8.2 Préparations et posologies

La monographie du curcuma établie par la Commission E indique une posologie de 1,5 à 3 g par jour de rhizome fragmenté ou préparations correspondantes [21].

La monographie communautaire élaborée par l'HMPC recense six préparations de rhizome de *Curcuma longa* destinée à l'administration orale et leur posologie chez l'adulte.

- A) Poudre de rhizome : 1,5 à 3,0 g par jour
- B) Fragments de rhizome pour infusion : 0,5 à 1 g, jusqu'à trois fois par jour en infusion
- C) Teinture (1:10 ; éthanol 70 % V/V) : 0,5 à 1 ml trois fois par jour
- D) Extrait sec éthanolique (13-25:1 ; éthanol 96 % V/V) : 80 à 160 mg à répartir en 2 à 5 doses dans la journée
- E) Extrait sec éthanolique (5,5-6,5:1 ; éthanol 50 % V/V) : 100 à 200 mg deux fois par jour
- F) Teinture (1:5 ; éthanol 70 % V/V) : 10 mL une fois par jour ou 5 mL dans 60 mL d'eau trois fois par jour [91].

Wichtl précise que la consommation d'infusion de curcuma est peu courante et recommande la prise de préparations standardisées en raison de la faible solubilité de l'huile essentielle et des curcumines dans l'eau [22].

### **4.8.3 Effets indésirables**

De légers troubles gastro-intestinaux de type nausées, diarrhées et flatulences peuvent se produire. La fréquence de ces troubles n'est pas connue [91].

De rares cas de dermatites allergiques de contact ont été notés [31].

### **4.8.4 Contre-indications et précautions d'emploi**

L'utilisation de curcuma est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires et à n'utiliser qu'après avis médical en cas de calculs biliaires en raison de l'action cholérétique de la curcumine.

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée. En l'absence de données chez la femme enceinte et allaitante, l'utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement [91].



## 5 Le conseil officinal : traitement de l'inflammation en phytothérapie

### 5.1 Traitement de l'inflammation des articulations

Deux plantes sont majoritairement utilisées : l'harpagophyton et le cassis. D'autres plantes telles que la reine-des-prés, le frêne, la vergerette du Canada, le saule et l'ortie sont aussi utilisées dans le traitement des douleurs articulaires [131].

Le principal agent anti-inflammatoire reste l'harpagophyton, auquel on ajoutera d'autres éléments comme *Ribes nigrum*, soit sous forme d'extrait fluide, soit de teinture mère (TM), mais aussi le macérat glycéринé (MG) de bourgeons [27].

Pour réduire les dégâts du cartilage dans l'arthrose mais aussi dans l'arthrite rhumatoïdale, il faut faire un traitement avec des antiarthrosiques d'action lente à base de plantes : insaponifiables de soja et d'avocat, ou naturels comme la glucosamine. Le traitement anti-inflammatoire n'est indiqué qu'au moment d'une inflammation de l'articulation [27].

Pour le traitement anti-inflammatoire de l'arthrose, on prescrira *Ribes nigrum* sous différentes formes : extrait fluide ou extrait de plante standardisé (EPS) de cassis à raison d'une cuillère à café dans un verre d'eau deux ou trois fois par jour ; Elusane<sup>®</sup> ou extrait sec de cassis à raison de trois gélules à 200 mg par jour. On peut aussi associer une teinture mère de *Ribes nigrum* à un macérat glycéринé mère de ses bourgeons : trois fois 50 gouttes de TM et trois fois 25 gouttes de macérat glycéринé mère par jour, et trois fois 75 à 100 gouttes de MG 1DH.

On y associe l'harpagophyton TM, au moins trois fois 50 gouttes par jour, ou trois fois une cuillère à café d'extrait fluide. L'extrait sec doit se prendre à raison de trois fois 300 à 400 mg par jour. Lors d'une prescription d'harpagophyton, on donnera la dose avant les repas. Pour les patients qui auraient des douleurs gastriques lors de son emploi, il faudra diminuer la dose ou prendre la dose au milieu des repas.

Dans la prescription de saule, l'extrait sec standardisé d'écorce de saule est le plus efficace :

- saule extrait sec 250 mg
- kola extrait sec 50 mg qsp 1 gélule, à prendre au milieu des trois repas.

L'effet de l'extrait de plantes contenant des salicylates (saule et reine des prés) est plus efficace en présence d'un extrait de kola [132].

En association aux précédentes substances, on pourra préconiser la prise de *Curcuma longa* sous forme d'EPS : EPS de curcuma 125 mL à raison de 1 cuillère à café dans un demi-verre d'eau avant les repas. L'absorption difficile de la curcumine peut être mille fois plus grande par adjonction de la pipérine du poivre.

Si l'état du patient le permet (absence d'hypertension artérielle), il est intéressant de prescrire la réglisse : extrait sec de réglisse à 300 mg par gélule à raison d'une gélule deux ou trois fois par jour. Toutes les précautions d'emploi devront être respectées avant la prescription de la réglisse.

Sur un terrain rhumatismal un peu plus généralisé, le traitement nécessite l'association d'huile d'onagre à raison d'une ou deux fois 300 mg par jour [132]. L'huile d'onagre est obtenue par pression à froid des graines séchées d'onagre *Echinochloa biennis* (Onagraceae). Son effet anti-inflammatoire est lié à la présence d'esters des acides triterpéniques qui ont des effets piègeurs de radicaux libres et inhibiteurs de la cyclooxygénase [133].

Dans une inflammation importante ou en cas d'arthrite rhumatismale, Paul Goetz préconise un traitement par extraits de *Boswellia serrata*, *Curcuma longa* et par huile d'onagre. L'arbre à encens, *Boswellia serrata* Robxb est une Burséracée connue dans la médecine ayurvédique. On utilise son écorce qui contient une oléorésine riche en gomme et en terpénoïdes. La dose de boswellia est de 300 mg trois fois par jour de poudre ou d'extrait de boswellia. Le curcuma long est pris à raison de 400 à 600 mg de curcuma par jour. L'onagre est pris à une dose d'environ 600 mg d'huile d'onagre par jour [27].

## 5.2 Traitement anti-inflammatoire des contusions

Pour la prise en charge de la douleur et de l'inflammation des contusions, Paul Goetz préconise la prise orale d'une association d'anti-inflammatoires végétaux avec des extraits fluides d'harpagophyton et de reine-des-prés ou des extraits secs d'harpagophyton (200 mg) avec la même quantité en extrait sec de reine-des-prés à raison de trois à quatre fois par jour. Ce traitement *per os* est également proposé dans le soulagement des douleurs dues à une entorse. Dans le traitement des contusions, on peut aussi utiliser Dolosoft<sup>®</sup> (450 mg d'extrait sec d'harpagophytum en comprimé enrobé gastrorésistant), avec Dolores<sup>®</sup> (extrait sec de saule blanc : 175 mg, extrait sec de reine-des-prés : 75 mg, cuivre : 250 µg) ou encore harpagophyton en teinture mère avec *Aesculus hippocastanum* TM et *Ribes nigrum* TM à raison de 30 gouttes de chaque dans un demi-verre d'eau, trois fois par jour [134].

## 5.3 Traitement anti-inflammatoire des affections O.R.L

Les affections O.R.L. ont en commun l'inflammation, la douleur et la fièvre. Le traitement anti-inflammatoire conseillé par Robert Fauron et Danielle Roux utilise principalement l'harpagophyton et le cassis. Dans leur ouvrage, *La phytothérapie à l'officine*, Fauron et Roux proposent trois formules de traitement anti-inflammatoire dans les affections O.R.L. [135]:

- Mélange d'extraits secs : 0,080 g de marron d'Inde, 0,150 g d'harpagophyton, 0,150 g de vergerette du Canada pour 1 gélule. La posologie pour cette formule est d'une ou deux gélules par prise, trois fois par jour.
- Mélange d'extraits secs : 0,180 g de cassis et 0,200 g d'harpagophyton pour une gélule. La posologie pour cette formule est d'une ou deux gélules par prise trois fois par jour.
- Mélange d'extraits fluides : 30 mL d'extrait fluide de vergerette du Canada, 30 mL d'extrait fluide de cassis et extrait fluide d'harpagophyton q.s.p. 125 mL. La posologie est d'une à trois cuillères à café par jour, avant les repas, diluées.

Dans le traitement anti-inflammatoire de la sinusite, Paul Goetz utilise l'extrait de tige d'ananas connu sous le nom d'Extranase<sup>®</sup> (bromélaïnes d'*Ananassa comosus*) à 300 mg par gélule, de 4 à 6 par jour. Il est possible de remplacer ou d'associer à ce remède un mélange d'extrait fluide d'harpagophyton, d'extrait fluide de saule et d'extrait fluide de réglisse, à raison de 40 gouttes 4 fois par jour à prendre dans un verre d'eau. On peut aussi prescrire des gélules à 400 mg d'extrait sec de reine-des-prés ou du Dolorès<sup>®</sup> à raison de 6 à 10 comprimés par jour [136].

## 5.4 Traitement de l'inflammation en stomatologie

En stomatologie, la phytothérapie anti-inflammatoire permet la prise en charge de la gingivite inflammatoire par voie interne. La gingivite inflammatoire se caractérise par la rougeur, l'œdème, la gencive brillante et le saignement fréquent. En interne, on utilisera un traitement anti-inflammatoire des muqueuses : réglisse en EPS et en extrait sec, ou encore un mélange d'extrait de saule, d'harpagophyton et de cassis [137].

## 5.5 Traitement de l'inflammation du foie

On utilisera l'extrait de chardon-Marie (Legalon<sup>®</sup>) pour protéger le foie. Pour limiter l'inflammation, on utilisera l'harpagophyton à court terme. A long terme, on choisira le curcuma comme hépatotrope anti-inflammatoire à une dose correspondant à 400 mg de curcumine par jour. Dans certains cas et en absence d'hypertension artérielle ou d'hyperaldostéronisme, on choisira comme traitement de fond l'extrait de plante standardisé de réglisse pendant un à trois mois, en surveillant l'apparition d'œdème des membres inférieurs [27].

## Conclusion

Les plantes anti-inflammatoires regroupent des espèces de diverses familles dont les principes actifs présumés responsables de l'activité anti-inflammatoire sont de nature chimique variée. Cependant ces plantes ont toutes en commun la présence de composés phénoliques, ceux-ci formant un ensemble très vaste incluant les flavonoïdes, les coumarines, les tanins et les acides phénols auxquels appartiennent les dérivés de l'acide salicylique. Les curcuminoïdes peuvent également être classés parmi les composés phénoliques en ne considérant que leur structure chimique.

Les molécules connues pour être responsables de l'activité anti-inflammatoires des ces plantes ne sont pas les seules impliquées. En effet, il a été démontré pour l'écorce de saule que la salicine n'est pas le seul composé impliqué dans l'action anti-inflammatoire de l'extrait et que d'autres composés phénoliques interviennent aussi dans cette activité. De même avec l'harpagophyton pour lequel des études ont montré que l'harpagoside n'est pas le seul composé actif. L'effet anti-inflammatoire de ces plantes n'est pas dû à un principe actif mais à l'effet synergique de divers composés.

Les mécanismes d'action anti-inflammatoire mis en jeu sont difficiles à établir avec précision car l'activité de ces plantes repose, non pas sur un seul principe actif, mais sur l'effet synergique de divers composés. Ainsi, l'effet est variable avec différents extraits d'une même plante selon la composition de ces extraits.

Les principaux modes d'action mis en évidence sont une inhibition de la synthèse des prostaglandines par la voie de la cyclooxygénase et/ou de la lipoxygénase et une inhibition de la synthèse des cytokines. L'effet inhibiteur sur le facteur NF- $\kappa$ B a été mis en évidence pour le saule, l'ortie, l'harpagophyton et le curcuma. Quelques plantes (frêne, reine-des-prés, réglisse) ont montré un effet inhibiteur sur l'activité du complément. Toutes ces plantes ont en commun une activité anti-oxydante. Ceci n'est pas étonnant en raison de la présence de polyphénols dans ces plantes. De plus, il existe un lien étroit entre les phénomènes d'oxydation et d'inflammation.

Certaines plantes anti-inflammatoires, en particulier le saule, l'harpagophyton, le cassis et l'ortie ont montré lors d'études cliniques *in vivo* et *in vitro*, une efficacité comparable aux AINS pour traiter l'inflammation.

Seules deux plantes bénéficient de nombreuses études cliniques de qualités méthodologiques plus ou moins bonnes dans les douleurs rhumatismales : le saule et l'harpagophyton. Le curcuma a fait l'objet de diverses études cliniques dans des pathologies variées à composante inflammatoire dont les résultats sont encourageants. Aucune étude clinique n'est rapportée pour la feuille de cassis, la reine-des-prés, la feuille de frêne et la racine de réglisse en rapport avec leur activité anti-inflammatoire.

L'écorce de saule a montré de bons résultats dans les douleurs lombaires chroniques. Cependant, la plupart des études cliniques réalisées avec des extraits de racine d'harpagophyton et d'écorce de saule ne montrent pas des résultats probants en raison de leur méthodologie. Nous avons pu remarquer combien il est difficile d'évaluer l'efficacité de ces plantes dans le traitement des douleurs arthrosiques, arthritiques et lombaires.

L'écorce de saule, la reine-des-prés, la feuille de cassis, la feuille et les parties aériennes de l'ortie ainsi que la racine d'harpagophyton sont indiquées dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses. La réglisse est indiquée en cas d'inflammation des voies respiratoires supérieures et le curcuma dans le traitement des troubles digestifs. Les indications sont souvent basées sur un usage traditionnel. Il est à noter que dans la monographie de l'HMPC, l'indication de l'écorce de saule dans les lombaires chroniques est basée sur un usage bien établi.

Le saule serait moins ulcérogène que l'acide acétylsalicylique, mais son utilisation reste contre-indiquée en cas d'ulcère gastrique. L'harpagophyton est également contre-indiqué en cas d'ulcère. En revanche, la reine-des-prés n'est contre-indiquée qu'en cas d'hypersensibilité aux salicylés. Le cassis, l'ortie et le frêne sont contre-indiqués en cas de pathologies nécessitant une restriction hydrique en raison de leur action diurétique. Le curcuma est contre-indiqué en cas de lithiase biliaire à cause de son action cholérétique. La réglisse présente de nombreux effets indésirables et contre-indications en relation avec son effet minéralo-corticoïde.

Concernant la prise en charge anti-inflammatoire des pathologies à l'officine, c'est essentiellement pour le traitement de l'inflammation des articulations que le pharmacien sera sollicité. L'harpagophyton reste le principal agent anti-inflammatoire. Le cassis, le saule, la reine-des-prés et l'ortie sont aussi fréquemment utilisés dans le traitement des douleurs articulaires. Le curcuma et la réglisse peuvent également être préconisés. L'association de ces différentes plantes est très souvent conseillée. Le pharmacien peut également être amené à conseiller un traitement anti-inflammatoire dans la prise en charge des pathologies O.R.L. avec pour principales plantes anti-inflammatoires utilisées l'harpagophyton, le cassis, le saule, la reine-des-prés et la réglisse.

La phytothérapie anti-inflammatoire a donc toute sa place dans la prise en charge de pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques pour lesquelles la prise d'AINS est prescrite, en complément, en relais ou à la place de ces derniers, afin de limiter le risque d'ulcère gastroduodéal.

Le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, qui est un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, est également impliqué dans la prolifération cellulaire et dans l'angiogenèse, et son activation est augmentée dans certains cancers. Ainsi, on peut supposer que les plantes anti-inflammatoires inhibant l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B pourraient avoir des effets préventifs à l'égard de certains cancers.

# Bibliographie

1. Lüllmann H, Mohr K, Duval D. *Atlas de poche de pharmacologie*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006 :
2. Boureau F, Doubrère J-F. Universalis : DOULEUR. (page consultée le 23 juin 2012) ; <http://www.universalis-edu.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/encyclopedie/douleur/>
3. Silbernagl S, Lang F, Duval D. *Atlas de poche de physiopathologie*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007 :
4. Bars D Le, Willer J-C. Physiologie de la douleur. *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2004 ; 1 : 227–266.
5. Vulgaris-Médical. Douleur (schéma de la modulation de la), Neurologie, Images - Encyclopédie Vulgaris-Médical. (page consultée le 26 août 2012) ; <http://www.vulgaris-medical.com/images/neurologie-10/douleur-schema-de-la-modulation-de-la-60.html>
6. Les différents types de douleurs - Douleur - Institut upsa de la douleur. (page consultée le 23 juin 2012) ; [http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-204/Les\\_diff%C3%A9rents\\_types\\_de\\_douleurs.igwsc-qwords=douleur--neurog%a8ne.igwp](http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-204/Les_diff%C3%A9rents_types_de_douleurs.igwsc-qwords=douleur--neurog%a8ne.igwp)
7. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire Anaes, 1999 :
8. Le paracétamol : mécanisme d'action | Dafalgan. (page consultée le 24 juin 2012) ; <http://www.dafalgan.be/fr/dafalgan/mecanisme-daction>
9. Flipo RM, Hatron PY, Devulder B, *et al.* *Maladies inflammatoires*. Paris : Masson, 1993 :
10. Russo-Marie F. *L'inflammation*. Paris : Editions John Libbey Eurotext, 1998 :
11. Peltier A-P. Universalis : INFLAMMATION. (page consultée le 23 juin 2012) ; <http://www.universalis-edu.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/encyclopedie/inflammation/>
12. Weill B, Batteux F. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles : De Boeck, 2003 :
13. Mazières B. *Guide pratique de rhumatologie*. Paris : MMI, 2000 :
14. Barnes PJ, Larin M. Mechanisms of disease - Nuclear factor-kappa b - A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 336 : 1066–1071.
15. Mercié P, Seigneur M, Bilhou-Nabera C, *et al.* Le facteur de transcription nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). *La Revue de Médecine Interne* 1998 ; 19 : 945–947.
16. Boissier M-C, Denys A, Falgarone G, *et al.* La recherche de traitements ciblés dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 346–351.
17. Carli P, Landais C, Aletti M, *et al.* Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de Médecine Interne* 2009 ; 30 : 1067–1079.

18. Dupont F, Guignard J-L, Pelt J-M. *Botanique les familles de plantes*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012 :
19. Botineau M, Pelt J-M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Paris : Éd. Tec & Doc, 2010 :
20. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris; Cachan : Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales, 2009 :
21. Wichtl M, Anton R. *Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris [u.a.] : Éd. Tec & Doc [u.a.], 2003 :
22. Debuigne G, Couplan F, Debuigne G. *Petit Larousse des plantes qui guérissent : 500 plantes*. Paris : Larousse, 2006 :
23. Fleurentin J, Hayon J-C. *Les plantes qui nous soignent : traditions et thérapeutique*. Rennes : Éd. "Ouest-France, 2007 :
24. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Cachan, [S.l.] : Éditions médicales internationales Editions Technique & Documentation\*’, 1999 :
25. Leong-Škorničková J, Šída O, Wijesundara S, et al. On the identity of turmeric: the typification of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society* 2008 ; 157 : 37–46.
26. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Ribes nigrum L., folium*. European Medicines Agency, 2010 :
27. Goetz P. Phytothérapie de l’inflammation (partie II). *Phytothérapie* 2011 ; 9 : 362–368.
28. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Fraxinus excelsior L. or Fraxinus angustifolia Vahl, folium*. European Medicines Agency, 2012 :
29. Kostova I, Iossifova T. Chemical components of Fraxinus species. *Fitoterapia* 2007 ; 78 : 85–106.
30. Gyurkovska V, Alipieva K, Maciuk A, et al. Anti-inflammatory activity of Devil’s claw in vitro systems and their active constituents. *Food Chem.* 2011 ; 125 : 171–178.
31. Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 2011 ; 16 : 4567–4598.
32. Nahrstedt A, Schmidt M, Jäggi R, et al. Willow bark extract: the contribution of polyphenols to the overall effect. *Wien Med Wochenschr* 2007 ; 157 : 348–351.
33. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, et al. Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract. *Arzneimittelforschung* 2005 ; 55 : 677–687.
34. Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of Antiinflammatory Activity of Some Swedish Medicinal-Plants - Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis and Paf-Induced Exocytosis. *J. Ethnopharmacol.* 1995 ; 48 : 61–76.
35. Fiebich BL, Chrubasik S. Effects of an ethanolic Salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. *Phytomedicine* 2004 ; 11 : 135–138.



36. Bonaterra GA, Heinrich EU, Kelber O, *et al.* Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv (R)) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine* 2010 ; 17 : 1106–1113.
37. Bonaterra GA, Kelber O, Weiser D, *et al.* In vitro anti-proliferative effects of the willow bark extract STW 33-I. *Arzneimittelforschung* 2010 ; 60 : 330–335.
38. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, *et al.* Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *PNAS* 1993 ; 90 : 7240–7244.
39. Trouillas P, Calliste CA, Allais DP, *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. *Food Chem.* 2003 ; 80 : 399–407.
40. Halkes SBA, Beukelman CJ, Kroes BH, *et al.* In vitro immunomodulatory activity of *Filipendula ulmaria*. *Phytother. Res.* 1997 ; 11 : 518–520.
41. Piwowarski JP, Kiss AK, Kozłowska-Wojciechowska M. Anti-hyaluronidase and anti-elastase activity screening of tannin-rich plant materials used in traditional Polish medicine for external treatment of diseases with inflammatory background. *J. Ethnopharmacol.* 2011 ; 137 : 937–941.
42. Shilova IV, Krasnov EA, Korotkova EI, *et al.* Antioxidant properties of extracts from the above-ground parts of *Filipendula ulmaria*. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2006 ; 40 : 660–662.
43. Shilova IV, Semenov AA, Suslov NI, *et al.* Chemical composition and biological activity of a fraction of meadowsweet extract. *Pharm. Chem. J.* 2009 ; 43 : 185–190.
44. Barros L, Cabrita L, Boas MV, *et al.* Chemical, biochemical and electrochemical assays to evaluate phytochemicals and antioxidant activity of wild plants. *Food Chem.* 2011 ; 127 : 1600–1608.
45. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *E/S/C/O/P monographs : the scientific foundation for herbal medicinal products*. Exeter, U.K.; Stuttgart, Germany; New York : European Scientific Cooperative on Phytotherapy ; Thieme, 2003 :
46. Declume C. Anti-inflammatory evaluation of a hydroalcoholic extract of black currant leaves (*Ribes nigrum*). *J Ethnopharmacol* 1989 ; 27 : 91–98.
47. 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 Pharmacol.* 2004 ; 4 : 25.
48. Garbacki N, Kinet M, Nusgens B, *et al.* Proanthocyanidins, from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *J Inflamm (Lond)* 2005 ; 2 : 9.
49. Tabart J, Franck T, Kevers C, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Ribes nigrum* extracts. *Food Chem.* 2012 ; 131 : 1116–1122.
50. Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, *et al.* Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J. Ethnopharmacol.* 2004 ; 90 : 205–215.
51. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, *et al.* A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: *Herba urticae*. *Phytomedicine* 2007 ; 14 : 423–435.

52. Marrassini C, Acevedo C, Mino J, *et al.* Evaluation of Antinociceptive, Antiinflammatory Activities and Phytochemical Analysis of Aerial Parts of *Urtica urens* L. *Phytother. Res.* 2010 ; 24 : 1807–1812.
53. Obertreis B, Giller K, Teucher T, *et al.* Antiphlogistic effects of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittelforschung* 1996 ; 46 : 52–56.
54. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Urtica dioica L., Urtica urens L., folium.* European Medicines Agency, 2010 :
55. Roschek B, Fink RC, McMichael M, *et al.* Nettle Extract (*Urtica dioica*) Affects Key Receptors and Enzymes Associated with Allergic Rhinitis. *Phytother. Res.* 2009 ; 23 : 920–926.
56. Harput US, Saracoglu I, Ogihara Y. Stimulation of lymphocyte proliferation and inhibition of nitric oxide production by aqueous *Urtica dioica* extract. *Phytother. Res.* 2005 ; 19 : 346–348.
57. Teucher T, Obertreis B, Rutkowski T, *et al.* Cytokine secretion in whole blood of healthy volunteers after oral ingestion of an *Urtica dioica* L leaf extract. *Arzneimittelforschung* 1996 ; 46 : 906–910.
58. Riehemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K. Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-kappa-B. *FEBS Lett.* 1999 ; 442 : 89–94.
59. Schulze-Tanzil G, Souza P de, 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. *Histol. Histopath.* 2002 ; 17 : 477–485.
60. Mahomed IM, Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother. Res.* 2004 ; 18 : 982–989.
61. Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, *et al.* An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med.* 1997 ; 63 : 171–176.
62. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri DECNE, radix.* Londres : European Medicines Agency, 2009 :
63. Lanhers M, Fleurentin J, Mortier F, *et al.* Antiinflammatory and Analgesic Effects of an Aqueous Extract of *Harpagophytum-Procumbens*. *Planta Med.* 1992 ; 58 : 117–123.
64. Grant L, McBean DE, Fyfe L, *et al.* A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytother. Res.* 2007 ; 21 : 199–209.
65. Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Can Med Assoc J* 1983 ; 129 : 249–251.
66. Soulimani R, Younos C, Mortier F, *et al.* The Role of Stomachal Digestion on the Pharmacological Activity of Plant-Extracts, Using as an Example Extracts of *Harpagophytum-Procumbens*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1994 ; 72 : 1532–1536.

67. Inaba K, Murata K, Naruto S, *et al.* Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of *Harpagophytum procumbens*) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *J. Nat. Med.* 2010 ; 64 : 219–222.
68. Andersen ML, Santos EHR, Seabra MD, *et al.* Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2004 ; 91 : 325–330.
69. Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, *et al.* Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett.* 2005 ; 218 : 21–31.
70. Jang MH, Lim S, Han SM, *et al.* *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. *J. Pharmacol. Sci.* 2003 ; 93 : 367–371.
71. 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. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001 ; 69 : 356–364.
72. Anauate MC, Torres LM, Verissimo de Mello SB. Effect of Isolated Fractions of *Harpagophytum procumbens* DC (Devil's Claw) on COX-1, COX-2 Activity and Nitric Oxide Production on Whole-Blood Assay. *Phytother. Res.* 2010 ; 24 : 1365–1369.
73. Huang THW, Tran V, Duke RK, *et al.* Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced NOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *J. Ethnopharmacol.* 2006 ; 104 : 149–155.
74. Abdelouahab N, Heard C. Effect of the major glycosides of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) on epidermal cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro. *J. Nat. Prod.* 2008 ; 71 : 746–749.
75. Grant L, McBean DE, Fyfe L, *et al.* The Inhibition of Free Radical Generation by Preparations of *Harpagophytum procumbens* in vitro. *Phytotherapy Research* 2009 ; 23 : 104–110.
76. Kaszkin M, Beck KF, Koch E, *et al.* Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine* 2004 ; 11 : 585–595.
77. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, *et al.* Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001 ; 8 : 28–30.
78. Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Med.* 2003 ; 69 : 820–825.
79. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch, radix.* European Medicines Agency, 2012 :
80. Kim KR, Jeong C-K, Park K-K, *et al.* Anti-Inflammatory Effects of Licorice and Roasted Licorice Extracts on TPA-Induced Acute Inflammation and Collagen-Induced Arthritis in Mice. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010 ;

81. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009 ; 14 : 141–153.
82. Chun K-S, Keum Y-S, Han SS, *et al.* Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF- $\kappa$ B activation. *Carcinogenesis* 2003 ; 24 : 1515–1524.
83. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, *et al.* Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006 ; 54 : 3452–3464.
84. Kim K-H, Lee EN, Park JK, *et al.* Curcumin Attenuates TNF- $\alpha$ -induced Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Proinflammatory Cytokines in Human Endometriotic Stromal Cells. *Phytotherapy Research* 2012 ; 26 : 1037–1047.
85. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009 ; 30 : 85–94.
86. Hombourger C. Le curcuma, de l'épice au médicament. Nancy : Université Henri Poincaré. 2010.
87. Schmid B, Ludtke R, Selbmann HK, *et al.* Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Z. Rheumatol.* 2000 ; 59 : 314–320.
88. Schmid B, Kotter I, Heide L. Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001 ; 57 : 387–391.
89. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Filipendula ulmaria (L.) Maxim., herba and Filipendula ulmaria (L.) Maxim., flos.* European Medicines Agency, 2011 :
90. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Urtica dioica L. and Urtica urens L., herba.* Londres : European Medicines Agency, 2008 :
91. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on Curcuma longa L., rhizoma.* Londres : European Medicines Agency, 2009 :
92. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Assessment report on salicis cortex (willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use.* 2009 :
93. Biegert C, Wagner I, Lüdtke R, *et al.* Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J. Rheumatol.* 2004 ; 31 : 2121–2130.
94. Beer A-M, Wegener T. Willow bark extract (Salicis cortex) for gonarthrosis and coxarthrosis - Results of a cohort study with a control group. *Phytomedicine* 2008 ; 15 : 907–913.
95. Long L, Soeken K, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *RHEUMATOLOGY* 2001 ; 40 : 779–793.
96. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik S. Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother. Res.* 2007 ; 21 : 675–683.

97. Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, *et al.* Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis Part 1: Osteoarthritis. *Phytother. Res.* 2009 ; 23 : 1497–1515.
98. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, *et al.* Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double-blind study. *Am. J. Med.* 2000 ; 109 : 9–14.
99. Chrubasik S, Kunzel O, Model A, *et al.* Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *RHEUMATOLOGY* 2001 ; 40 : 1388–1393.
100. Chrubasik S, Kunzel O, Black A, *et al.* Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: An open non-randomized study. *Phytomedicine* 2001 ; 8 : 241–251.
101. Gagnier JJ, Tulder MW van, Berman B, *et al.* Herbal medicine for low back pain - A Cochrane review. *SPINE* 2007 ; 32 : 82–92.
102. Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, *et al.* Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba Urticae dioicae in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine* 1997 ; 4 : 105–108.
103. Gundermann K-J, Müller J. Phytodolor--effects and efficacy of a herbal medicine. *Wien Med Wochenschr* 2007 ; 157 : 343–347.
104. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, *et al.* Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000 ; 7 : 177–183.
105. Warnock M, McBean D, Suter A, *et al.* Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytother. Res.* 2007 ; 21 : 1228–1233.
106. Wegener T, Lupke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). *Phytother. Res.* 2003 ; 17 : 1165–1172.
107. Gagnier J, Chrubasik S, Manheimer E. Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2004 ; 4 : 13.
108. Chrubasik S, Zimpfer C, Schutt U, *et al.* Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine* 1996 ; 3 : 1–10.
109. Chrubasik S, Model A, Black A, *et al.* A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin (R) and Vioxx (R) in the treatment of low back pain. *RHEUMATOLOGY* 2003 ; 42 : 141–148.
110. Chrubasik S, Kunzel O, Thanner J, *et al.* A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine* 2005 ; 12 : 1–9.
111. Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of Harpagophytum extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. *Phytother. Res.* 2001 ; 15 : 621–624.
112. Rubinstein SM, Middelkoop M van, Kuijpers T, *et al.* A systematic review on the effectiveness of complementary and alternative medicine for chronic non-specific low-back pain. *Eur. Spine J.* 2010 ; 19 : 1213–1228.

113. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.* 1980 ; 71 : 632–634.
114. Bisht K, Wagner K-H, Bulmer AC. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology* 2010 ; 278 : 88–100.
115. Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, *et al.* Ability of Curcuminoid Compared to Diclofenac Sodium in Reducing the Secretion of Cyclooxygenase-2 Enzyme by Synovial Fluid's Monocytes of Patients with Osteoarthritis. *Acta Med Indones* 2012 ; 44 : 105–113.
116. Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2005 ; 50 : 2191–2193.
117. Taylor RA, Leonard MC. Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies. *Altern Med Rev* 2011 ; 16 : 152–156.
118. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, *et al.* Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 ; 4 : 1502–1506.
119. Lal B, Kapoor AE, Asthana OP, *et al.* Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother. Res.* 1999 ; 13 : 318–322.
120. Heng M c. y., Song M k., Harker J, *et al.* Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *British Journal of Dermatology* 2000 ; 143 : 937–949.
121. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, *et al.* Effect of Salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med.* 2001 ; 67 : 209–212.
122. Tahri A, Yamani S, Legssyer A, *et al.* Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 2000 ; 73 : 95–100.
123. Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, *et al.* A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol* 1984 ; 11 : 259–274.
124. Kim D-C, Kim S-H, Choi B-H, *et al.* Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol. Pharm. Bull.* 2005 ; 28 : 2220–2224.
125. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Community herbal monograph on Salix, cortex.* European Medicines Agency, 2009 :
126. Goetz P. Phytothérapie de l'inflammation (partie I). *Phytothérapie* 2011 ; 9 : 310–317.
127. Ghedira K, Goetz P, Jeune R. Reine-des-prés (sommité fleurie de) *Filipendula ulmariae* (L.) Maxim. *Phytothérapie* 2011 ; 9 : 318–322.
128. Costa De Pasquale R, Busa G, Circosta C, *et al.* A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985 ; 13 : 193–199.

129. Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, *et al.* A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations. *J Ethnopharmacol* 1985 ; 13 : 201–208.
130. 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 Commun. Mass Spectrom.* 2004 ; 18 : 2273–2281.
131. Chevallier L, Crouzet-Segarra C. *Médicaments à base de plantes*. Paris : Masson, 2004 :
132. Goetz P. Phytothérapie de l'arthrose. *Phytothérapie* 2007 ; 5 : 146–149.
133. Ghedira K, Goetz P, Lejeune R. *Oenothera biennis* (Oenotheraceae ou Onagraceae) : onagre. *Phytothérapie* 2011 ; 9 : 238–243.
134. Goetz P. Phytothérapie des traumatismes du sport. *Phytothérapie* n.d. ; 1–5.
135. Fauron R, Roux D. *La Phytothérapie à l'officine : de la vitrine ... au conseil*. Paris : Ed. du Porphyre, 1989 :
136. Goetz P. Phytothérapie des sinusites. *Phytothérapie* 2008 ; 6 : 359–362.
137. Goetz P. La phytothérapie en stomatologie. *Phytothérapie* 2010 ; 8 : 44–48.

## **Annexes**

Monographie de l'écorce de saule à la la Pharmacopée européenne, 6<sup>e</sup> éd.

Monographie de la sommité fleurie de reine-des-prés à la Pharmacopée européenne, 6<sup>e</sup> éd.

Monographie de la fleur de reine-des-prés à la Pharmacopée française, X<sup>e</sup> éd.

Monographie de la feuille de cassis à la Pharmacopée française, X<sup>e</sup> éd.

Monographie de la feuille d'ortie à la Pharmacopée européenne, 6<sup>e</sup> éd.

Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée européenne, 6<sup>e</sup> éd.

Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée française, X<sup>e</sup> éd.

Monographie de l'harpagophyton à la Pharmacopée française, X<sup>e</sup> éd.

Monographie de la racine de réglisse à la Pharmacopée européenne, 6<sup>e</sup> éd.

Monographie du rhizome de curcuma à la Pharmacopée française, X<sup>e</sup> éd.



# Monographie de l'écorce de saule à la Pharmacopée européenne

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Saule (écorce de)

diacytique (2.8.3) ; l'épiderme inférieur présente des cellules à paroi sinuose ou ondulée et de nombreux stomates de type diacytique.

C. Examinez le chromatogramme obtenu dans l'essai de la thuyone.

**Résultats :** le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande bleue due au cinéole, de dimensions et d'intensité au moins égales à celle de la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. D'autres bandes sont présentes.

## ESSAI

**Thuyone.** Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** Agitez 0,3 g de drogue fraîchement pulvérisée (355) (2.9.12) avec 5,0 ml d'éthanol anhydre R pendant 5 min.

**Solution témoin.** Dissolvez 20 µl de thuyone R et 25 µl de cinéole R dans 20 ml d'éthanol anhydre R.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** acétate d'éthyle R, toluène R (5:95 V/V).

**Dépôt :** 20 µl, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 15 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** pulvérisez une solution d'acide phosphomolybdique R à 200 g/l dans de l'éthanol anhydre R et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour.

**Résultats :** le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente une bande bleue (cinéole) dans sa partie médiane et une bande bleu-rose (thuyone) dans sa partie supérieure. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas, ou seulement très faiblement, de bande bleu-rose due à la thuyone.

**Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 8 pour cent de tiges et au maximum 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

**Eau (2.2.13) :** au maximum 100 ml/kg, déterminé sur 20,0 g de feuille de sauge trilobée.

**Cendres totales (2.4.16) :** au maximum 10,0 pour cent.

## DOSAGE

Effectuez la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12). Utilisez 20,0 g de drogue, si nécessaire fragmentée juste avant la détermination, un ballon de 500 ml et 250 ml d'eau R comme liquide d'entraînement. Ajoutez 0,50 ml de xylène R dans le tube gradué. Distillez à un débit de 2-3 ml/min pendant 2 h.

01/2008:1583  
corrigé 6.0

## SAULE (ÉCORCE DE)

Salicis cortex

## DÉFINITION

L'écorce de saule est constituée par l'écorce séchée entière ou fragmentée des jeunes rameaux, ou par les morceaux entiers séchés des ramules de l'année de diverses espèces du genre *Salix* dont *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. et *S. fragilis* L. Elle contient au minimum 1,5 pour cent de dérivés salicylés totaux, exprimés en salicine (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>; M, 286,3) et calculés par rapport à la drogue desséchée.

## CARACTÈRES

Saveur amère marquée.

## IDENTIFICATION

A. L'écorce de saule se présente sous la forme de pièces flexibles, allongées, tuyautées ou courbées, d'une épaisseur de 1 mm à 2 mm. La face externe, jaune-vert à gris-brun, est lisse ou légèrement ridée longitudinalement. La face interne est lisse ou finement striée longitudinalement et, selon les espèces, blanche, jaune pâle ou brun-rouge. La cassure est courte dans la partie externe et grossièrement fibreuse à l'intérieur. Le diamètre des ramules de l'année n'est pas supérieur à 10 mm. Le bois est blanc ou jaune pâle.

B. Réduisez l'écorce de saule en poudre (355) (2.9.12). La poudre est jaune pâle, jaune-vert ou brun clair. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente : des faisceaux de fibres étroites à paroi très épaisse, d'une longueur pouvant atteindre 600 µm, entourées de files de cellules cristallifères contenant des prismes d'oxalate de calcium ; des cellules parenchymateuses de l'écorce, à paroi épaissie et ponctuée en chapelet bien marqué, contenant de grandes macles d'oxalate de calcium ; des rayons médullaires unisériés ; des cellules du liège, épaissies et subéreuses. Des fragments de collenchyme brunâtre provenant des bourgeons peuvent également être présents. Les ramules présentent en outre des fragments de fibres et vaisseaux lignifiés provenant du xylème.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque au gel de silice pour CCM R.

**Solution à examiner (a).** A 1,0 g d'écorce de saule pulvérisée (500) (2.9.12), ajoutez 20 ml de méthanol R. Chauffez dans un bain-marie à 50 °C environ pendant 10 min, en agitant fréquemment. Laissez refroidir et filtrez.

**Solution à examiner (b).** A 5,0 ml de solution à examiner (a), ajoutez 1,0 ml d'une solution de carbonate de sodium anhydre R à 50 g/l. Chauffez dans un bain-marie à 60 °C environ pendant 10 min. Laissez refroidir et filtrez si nécessaire.

**Solution témoin.** Dissolvez 2,0 mg de salicine R dans 1,0 ml de méthanol R.

Déposez sur la plaque, en bandes, 20 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 8 volumes d'eau R, de 15 volumes de méthanol R et de 77 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque à l'air, puis pulvérisez un mélange de 5 volumes d'acide sulfurique R et de 95 volumes de méthanol R. Chauffez à 100-105 °C pendant 5 min. Examinez à la lumière du jour. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente, dans son tiers médian, une bande violet-rouge (salicine). Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), la bande due à la salicine n'apparaît qu'avec une intensité faible à moyenne. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), la bande due à la salicine est nettement plus intense et elle est surmontée d'une ou deux faibles bandes violet-rouge (salicortine ou 2'-O-acétylsalicortine, plus éventuellement trémulacine). Les deux chromatogrammes peuvent également présenter d'autres bandes de couleur bleue, jaune ou brune.

## ESSAI

**Éléments étrangers (2.8.2).** L'écorce de saule ne contient pas plus de 3 pour cent de ramules d'un diamètre supérieur à 10 mm, et pas plus de 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes

3081

Monographies  
Q.S

**Perte à la dessiccation (2.2.32).** Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12), la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 11 pour cent.

**Cendres totales (2.4.16).** Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 10 pour cent.

#### DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (2.2.29) en utilisant le *résorcinol R* comme étalon interne.

**Solution d'étalon interne.** Dissolvez 50 mg de *résorcinol R* dans 10 ml de *méthanol R*.

**Solution à examiner.** A 0,5 g d'écorce de saule pulvérisée (355) (2.9.12), ajoutez 50 ml de *méthanol R* et chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir. Filtrez. Reprenez le résidu avec 50 ml de *méthanol R*. Traitez comme précédemment. Réunissez les filtrats et évaporez sous pression réduite. Reprenez le résidu par 5,0 ml de *méthanol R*, ajoutez 5,0 ml d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et chauffez à reflux pendant 1 h environ dans un bain-marie à approximativement 60 °C, en agitant fréquemment. Après refroidissement, ajoutez 0,5 ml d'*acide chlorhydrique 1 M*, et complétez à 20,0 ml avec un mélange de 50 volumes de *méthanol R* et de 50 volumes d'*eau R*. A 10,0 ml de cette solution, ajoutez 1,0 ml de solution d'étalon interne. Filtrez à travers une membrane filtrante.

**Solution témoin (a).** Dissolvez 18,5 mg de *salicine R* dans 10,0 ml d'un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes de *méthanol R* et ajoutez 1,0 ml de solution d'étalon interne.

**Solution témoin (b).** Dissolvez 1,0 mg de *picéine R* dans 1,0 ml de solution témoin (a).

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,10 m et d'un diamètre intérieur de 3 mm ou 4 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,0 ml/min, un mélange de 1,8 volume de *tétrahydrofurane R* et de 98,2 volumes d'*eau R*, contenant 0,5 pour cent V/V d'*acide phosphorique R*,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 270 nm,
- un injecteur à boucle.

Injectez 10 µl de solution témoin (b). Le dosage n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant à la salicine et la picéine et entre les pics correspondant à la picéine et au résorcinol n'est pas inférieure à 1,5.

Injectez 5 fois 10 µl de la solution témoin (a).

Injectez 3 fois 10 µl de solution à examiner. Continuez la chromatographie pendant 4 fois le temps de rétention du pic correspondant à la salicine.

Calculez la teneur pour cent en dérivés salicylés totaux, exprimés en salicine, à l'aide de l'expression :

$$\frac{S_1 \times S_4 \times m_2 \times p \times 2}{S_2 \times S_3 \times m_1}$$

$S_1$  = surface du pic dû à la salicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$S_2$  = surface du pic dû au résorcinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$S_3$  = surface du pic dû à la salicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

$S_4$  = surface du pic dû au résorcinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

$m_1$  = prise d'essai d'écorce de saule utilisée pour préparer la solution à examiner, en milligrammes,

$m_2$  = prise d'essai de salicine utilisée pour préparer la solution témoin (a), en milligrammes,

$p$  = teneur pour cent en salicine dans la substance de référence.

01/2008:1910

## SAUMON D'ÉLEVAGE (HUILE DE)

### Salmonis domestici oleum

#### DÉFINITION

Huile grasse purifiée obtenue à partir de *Salmo salar* d'élevage, frais. La distribution de position (β(2)-acyl) est de 60-70 pour cent pour l'acide cervonique (docosaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA), de 25-35 pour cent pour l'acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA) et de 40-55 pour cent pour l'acide moroctique (C18:4 n-3).

#### Teneur :

– somme des teneurs en EPA et DHA (exprimées en triglycérides) : 10,0 pour cent à 28,0 pour cent.

Des antioxydants autorisés peuvent être ajoutés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente.

#### PRODUCTION

Les poissons reçoivent une alimentation dont la composition est conforme à la réglementation de l'UE ou de toute autre réglementation en vigueur, à l'exclusion de toute autre nourriture.

L'huile est produite par pression mécanique de matières premières fraîches, soit du poisson entier, soit du poisson dont les filets ont été retirés, à une température n'excédant pas 100 °C et sans utiliser de solvants. Après centrifugation, les substances solides peuvent être éliminées par refroidissement et filtration de l'huile (frigélisation).

#### CARACTÈRES

**Aspect :** liquide rose pâle.

**Solubilité :** pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

#### IDENTIFICATION

Examinez, dans les spectres RMN<sup>13</sup>C obtenus dans le dosage, la distribution de position (β(2)-acyl) des acides gras. Les spectres présentent des pics entre 172 ppm et 173 ppm avec des déplacements semblables à ceux présents dans le spectre type (figure 1910-2). L'huile de saumon d'élevage satisfait aux limites de ce dosage.

#### ESSAI

**Absorbance (2.2.25) :** au minimum 0,10, en mesurant au maximum d'absorption entre 470 nm et 480 nm.

Dissolvez 5,0 ml d'huile de saumon d'élevage dans 5,0 ml de *triméthylpentane R*.

**Indice d'acide (2.5.1) :** au maximum 2,0.

**Indice d'anisidine (2.5.36) :** au maximum 10,0.

**Indice de peroxyde (2.5.5, Procédé A) :** au maximum 5,0.

# Monographie de la sommité fleurie de reine-des-prés à la Pharmacopée européenne

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Renouée des oiseaux

01/2008:1868  
corrigé 6.0

## REINE DES PRÉS (SOMMITÉ FLEURIE DE)

Filipendulae ulmariae herba

### DÉFINITION

Sommité fleurie séchée, entière ou coupée, de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.).

**Teneur** : au minimum 1 ml/kg de substances entraînables à la vapeur d'eau (drogue desséchée).

### CARACTÈRES

Odeur aromatique de salicylate de méthyle, après froissement.

### IDENTIFICATION

A. La tige, atteignant jusqu'à 5 mm de diamètre, brun-vert, raide, anguleuse, creuse sauf vers le sommet, est striée de sillons longitudinaux, réguliers et rectilignes. La feuille pétiolée, composée imparipennée, possède 2 stipules angulaires, brun-rouge. Elle comprend 3 à 9 paires de folioles, inégalement dentées, dont certaines sont réduites à de petites lames étalées en éventail. Les folioles sont vert foncé et glabres à la face supérieure, tomenteuses et plus claires, quelquefois argentées à la face inférieure. La foliole terminale, la plus grande, est divisée en 3 segments. Les nervures sont saillantes et brunes à la face inférieure. L'inflorescence, complexe, est composée de très nombreuses fleurs disposées en panicules cymeuses irrégulières. Les fleurs, blanc crème, ont un diamètre d'environ 3 mm à 6 mm ; le calice comprend 5 sépales vert foncé velus, réfléchis et soudés à la base à un réceptacle concave ; les 5 pétales libres, se détachant facilement, sont de couleur jaune pâle et de forme obovale se rétrécissant nettement à la base ; les étamines sont nombreuses, à anthère arrondie, plus longues que les pétales ; le gynécée comprend environ 4 à 6 carpelles à style court terminé par un stigmate globuleux ; les carpelles s'enroulent ensemble en spirale pour former des fruits brun-jaune présentant une torsion hélicoïdale. Des bourgeons floraux non ouverts sont souvent présents. Si le fruit est présent, il a une torsion hélicoïdale et contient des graines brunâtres.

B. Réduisez la drogue à examiner en poudre (355) (2.9.12). La poudre est vert-jaune. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente : des poils tecteurs unicellulaires, certains très longs et flexueux à paroi mince, effilés à l'extrémité, d'autres plus courts, à paroi épaisse, de forme conique et épaissis à la base ; quelques poils glanduleux claviformes à pédicelle unisériel comportant 1 à 3 cellules et à tête multicellulaire à contenu brun et dense ; des fragments de feuilles et de sépales comprenant des cellules épidermiques à paroi sinuose à onduleuse, des stomates anomocytiques (2.8.3) présents seulement sur la face inférieure, et du mésophylle contenant des macles d'oxalate de calcium ; des cellules épidermiques à paroi fine provenant des pétales, dont certaines présentent des papilles arrondies ; de nombreux grains de pollen sphériques à 3 pores germinatifs et à exine légèrement ponctuée ; des fragments de l'assise fibreuse des anthères à épaississements étoilés ; des amas de parenchyme des ovaires, à petites cellules contenant des cristaux

prismatiques d'oxalate de calcium ; des fragments de tissu vasculaire provenant des feuilles et des tiges, à vaisseaux spiralés ou annelés.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** Solution xylénique obtenue lors du dosage.

**Solution témoin.** Dissolvez 0,1 ml de salicylate de méthyle R et 0,1 ml d'aldéhyde salicylique R dans du xylène R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

**Plaque** : plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile** : hexane R, toluène R (50:50 V/V).

**Dépôt** : 10 µl, en bandes.

**Développement** : sur un parcours de 10 cm.

**Séchage** : à l'air.

**Détection** : pulvérisez sur la plaque 3 ml de solution de chlorure ferrique R3 et examinez à la lumière du jour.

**Résultats** : voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Salicylate de méthyle : une bande brun-violet	Une bande brun-violet (salicylate de méthyle)
Aldéhyde salicylique : une bande brun-violet	Une bande brun-violet (aldéhyde salicylique)
Solution témoin	Solution à examiner

### ESSAI

**Éléments étrangers** (2.8.2) : au maximum 5,0 pour cent de tiges d'un diamètre supérieur à 5 mm et au maximum 2,0 pour cent d'éléments étrangers.

**Perte à la dessiccation** (2.2.32) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12) pendant 2 h.

**Cendres totales** (2.4.16) : au maximum 7,0 pour cent.

### DOSAGE

Opérez selon la méthode décrite pour le dosage des huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12). Utilisez 50,0 g de drogue à examiner, un ballon de 1000 ml, 300 ml d'acide chlorhydrique dilué R comme liquide d'entraînement et 0,5 ml de xylène R dans le tube gradué latéral. Distillez à un débit de 2-3 ml/min pendant 2 h.

01/2008:1885  
corrigé 6.0

## RENOUÉE DES OISEAUX

Polygoni avicularis herba

### DÉFINITION

Parties aériennes fleuries séchées, entières ou fragmentées, de *Polygonum aviculare* L. s.l.

**Teneur** : au minimum 0,30 pour cent de flavonoïdes, exprimés en hypéroside (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub> ; M<sub>r</sub> 464,4) (drogue desséchée).

# Monographie de la fleur de reine-des-prés à la Pharmacopée française

## REINE DES PRÉS (FLEUR DE)

### *Filipendulae ulmariae flos*

La partie utilisée de la reine des prés est constituée par la fleur séchée de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.).

#### CARACTÈRES

La fleur de reine des prés dégage, après froissement, une odeur aromatique caractéristique (salicylate de méthyle).

La fleur de reine des prés, blanc crémeux, de 3 mm à 6 mm de diamètre, peut être détachée ou attachée à des fragments d'inflorescence dont les tiges sont rougeâtres.

Mélangés aux fleurs, peuvent être présents quelques folioles ou débris de folioles, vert foncé à la face supérieure, tomenteuses et plus claires, quelquefois argentées, à la face inférieure. Les nervures sont saillantes et brunes à la face inférieure.

*Examinée à la loupe* (x 10), la fleur de reine des prés présente 5 sépales soudés à la base, vert foncé, velus, se terminant par une pointe et formant un réceptacle concave. La corolle est formée de 5 pétales à base étroite s'évasant rapidement en une lame concave, jaune pâle. Les étamines, de même couleur, sont nombreuses (20 à 40), de taille inégale, nettement exertes, dépassant, en bouquet, le bord de la corolle. L'ovaire est composé de 4 à 5 carpelles disposés en hélice, surmontés d'un style court terminé par un stigmate globuleux. Le fruit présente une torsion hélicoïdale et contient des graines brunâtres.

*Examinée au microscope*, la fleur de reine des prés pulvérisée (300), jaune pâle, présente :

- quelques poils tecteurs, unicellulaires ou pluricellulaires, flexueux, à extrémité effilée, provenant des axes et des pédoncules floraux dont les vaisseaux sont spiralés ou annelés ainsi que des sépales ;
- des fragments des axes et pédoncules floraux à vaisseaux spiralés ou annelés et de sépales à épiderme stomatifère ;
- des fragments de pétales à cellules à parois fines, formant des papilles arrondies ;
- des fragments de filets d'étamines et d'anthères ;

Mai 1989.

- de nombreux grains de pollen, à exine lisse et à 3 pores, de 15  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre ;
- des macles d'oxalate de calcium.

#### IDENTIFICATION

- A. Examinée à la loupe, la fleur de reine des prés présente les caractères macroscopiques décrits ci-dessus. Quelques rares fruits peuvent être présents.
- B. Examinée au microscope, la fleur de reine des prés pulvérisée (300) présente parmi les différents caractères microscopiques décrits ci-dessus :
- quelques poils tecteurs, unicellulaires et pluricellulaires, flexueux, à pointes effilées,
  - des grains de pollen à exine lisse et à 3 pores, de 15  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$  de diamètre,
  - des macles d'oxalate de calcium.

#### ESSAI

**Éléments étrangers (V.4.2).** Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 4,0 pour cent, dont pas plus de 2,0 pour cent de feuilles.

**Chromatographie.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

*Solution à examiner.* Solution xylénique obtenue lors de l'essai « Substances entraîna­bles à la vapeur d'eau ».

*Solution témoin (a).* Dissolvez 0,1 ml de salicylate de méthyle R dans du xylène R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

*Solution témoin (b).* Dissolvez 0,1 ml d'aldéhyde salicylique R dans du xylène R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes, 20  $\mu\text{l}$  et 40  $\mu\text{l}$  de la solution à examiner et 10  $\mu\text{l}$  de chacune des solutions témoins. Développez sur un parcours de 10 cm à 12 cm avec un mélange de 8 volumes de propanol-2 R, de 32 volumes de toluène R et de 60 volumes d'hexane R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner présentent deux bandes de fluorescence violacée semblables quant à leur position et leur fluorescence

aux bandes principales des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b). Pulvérisez un mélange de 3 ml de solution de chlorure ferrique R et de 100 ml d'alcool à 95 pour cent *V/V*. Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner présentent plusieurs bandes, dont deux violettes, semblables respectivement quant à leur position et leur coloration aux bandes principales des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b).

**Substances entraîmables à la vapeur d'eau.** Opérez selon la méthode décrite pour le dosage des huiles essentielles dans les drogues végétales (V.4.5.8). Utilisez 50,0 g de fleur de reine des prés, un ballon de 1 000 ml et 300 ml d'acide chlorhydrique dilué R comme liquide d'entraînement. Dans le tube gradué latéral, introduisez 0,5 ml de xylène R. Distillez à un débit de 2 ml à 3 ml par minute pendant 2 h. Le volume recueilli n'est pas inférieur à 0,2 pour cent *V/m*.

**Perte à la dessiccation** (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g de fleur de reine des prés, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 12,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Déterminé sur 1,00 g de fleur de reine des prés, le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 6,0 pour cent.

#### CONSERVATION

À l'abri de la lumière et de l'humidité.

Mai 1989.

# Monographie de la feuille de cassis à la Pharmacopée française

## CASSIS (FEUILLE DE)

### *Ribes nigri folium*

La partie utilisée du cassis est constituée par la feuille séchée de *Ribes nigrum* L. La feuille de cassis contient au minimum 1,5 pour cent de dérivés flavoniques totaux, exprimés en rutine ( $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  ;  $M_r$  665), calculé par rapport à la drogue desséchée.

#### CARACTÈRES

La feuille de cassis est vert-brun à la face supérieure, plus claire à la face inférieure, de faible odeur aromatique.

*Examinée à la loupe*, la face supérieure du limbe présente des nervures secondaires anastomosées très nettement enfoncées dans celui-ci, dessinant un réseau caractéristique. A la face inférieure, le limbe présente de nombreuses écailles brun doré (poils sécréteurs) et les nervures principales et secondaires saillantes portent de nombreux poils tecteurs incurvés. Les bords dentés, légèrement retournés vers l'intérieur, portent des poils tecteurs incurvés et les dents se terminent par un petit ergot brun clair.

*Examinée au microscope*, la section transversale de la feuille présente une nervure très saillante à la face inférieure portant de nombreux poils tecteurs, unicellulaires, à paroi peu épaisse et finement ponctuée et quelques poils sécréteurs, brun doré. L'épiderme de la face inférieure recouvre un collenchyme angulaire. Le faisceau cribro-vasculaire forme un arc ouvert. L'épiderme de la face supérieure du limbe peut présenter quelques poils sécréteurs sur les nervures. L'épiderme de la face inférieure porte de nombreux poils sécréteurs et, sur les nervures, de nombreux poils tecteurs unicellulaires. Le mésophylle est bifacial et le tissu palissadique, d'une seule assise, contient de nombreuses macles d'oxalate de calcium.

La feuille de cassis présente les caractères macroscopiques et microscopiques décrits aux identifications A et B.

#### IDENTIFICATION

A. La feuille de cassis est une feuille simple. Le limbe de 6 cm à 10 cm de long et de 7 cm à 12 cm de large présente 3 lobes triangulaires (rarement

Janvier 1996.

5) fortement dentés sur les bords. Les nervures principales et secondaires brun clair, sont très apparentes à la face inférieure et, par de nombreuses anastomoses dessinent un réseau caractéristique. Le pétiole, rigide, brun clair, présente une gouttière très nette à la partie supérieure et sa longueur est égale à près de la moitié de la longueur du limbe.

- B. Réduisez la feuille de cassis en poudre (355). La poudre est vert brunâtre. Examinée au microscope, avec la solution d'hydrate de chloral R la feuille de cassis pulvérisée présente des poils tecteurs, unicellulaires incurvés, à paroi peu épaisse et légèrement ponctuée ; des poils sécrétaires, brun doré ; des fragments de l'épiderme inférieur avec de nombreux stomates de type anamocytique et des macles d'oxalate de calcium
- C. Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

*Solution à examiner.* A 1 g de feuille de cassis pulvérisée, ajoutez 10 ml de méthanol R. Chauffez au bain-marie à 60 °C, à reflux, pendant 10 min. Filtrez à chaud.

*Solution témoin (a).* Dissolvez 10 mg de rutine R dans 20 ml de méthanol R.

*Solution témoin (b).* Dissolvez 10 mg d'isoquercitroside R dans 20 ml de méthanol R.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes, 20 µl de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 11 volumes d'acide acétique glacial R, de 11 volumes d'acide formique anhydre R, de 27 volumes d'eau et de 100 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution de diphénylborate d'aminoéthanol R à 1 pour cent *m/V* et de polyéthylène glycol 400 R à 5 pour cent *m/V* dans le méthanol R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux bandes de fluorescence orange, d'intensité inégale, respectivement semblables quant à leur position et leur fluorescence aux bandes des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b) (cette dernière étant la plus intense). Il présente également d'autres bandes dont une bande de fluorescence bleue située entre les bandes correspondant à la rutine et à l'isoquercitroside et une bande de fluorescence jaune-vert (3-glucoside kaempférol) située immédiatement au-dessus de la bande correspondant à l'isoquercitroside.



**ESSAI**

**Éléments étrangers** (V.4.2). Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 3,0 pour cent.

**Perte à la dessiccation** (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de feuille de cassis pulvérisée, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 12,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 10,0 pour cent.

**DOSAGE**

A 0,100 g de feuille de cassis pulvérisée (355), ajoutez 95 ml de méthanol R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et filtrez. Rincez le filtre avec 5 ml de méthanol R. Réunissez le filtrat et la solution de rinçage dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R. Dans un ballon jaugé, introduisez 5,0 ml de solution méthanolique et complétez à 10,0 ml avec une solution de chlorure d'aluminium R à 2 pour cent *m/V* dans du méthanol R (solution 1). Dans un ballon jaugé, introduisez 5,0 ml de solution méthanolique et complétez à 10,0 ml avec du méthanol R (solution 2).

Mesurez l'absorbance (V.6.19) de la solution 1, après 15 min, à 425 nm en utilisant la solution 2 comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en dérivés flavoniques totaux, exprimés en rutine, à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 200}{370 \times m}$$

en prenant 370 comme valeur de l'absorbance spécifique.

*A* = absorbance de la solution 1 à 425 nm,

*m* = masse de la prise d'essai, en grammes.

**CONSERVATION**

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

Janvier 1996.

# Monographie de la feuille d'ortie à la Pharmacopée européenne

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Ortie (feuille d')

## C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** Agitez 1 g d'orthosiphon pulvérisé (710) (2.9.12) avec 10 ml de méthanol R dans un bain-marie à 60 °C pendant 5 min. Filtrez la solution refroidie.

**Solution témoin.** Dissolvez 1 mg de sinensétine R dans du méthanol R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** méthanol R, acétate d'éthyle R, toluène R (5:40:55 V/V/V).

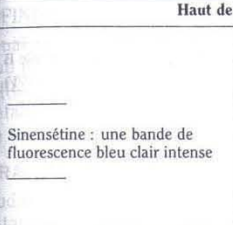
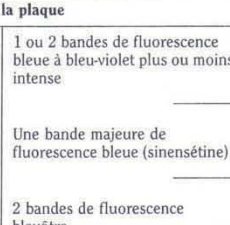

**Dépôt :** 10 µl, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 10 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

**Résultats :** voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, des bandes de fluorescence rouge sont présentes dans le tiers inférieur et près du front de solvant du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
	1 ou 2 bandes de fluorescence bleue à bleu-violet plus ou moins intense.
	Une bande majeure de fluorescence bleue (sinensétine)
	2 bandes de fluorescence bleuâtre
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

## ESSAI

**Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 5 pour cent de tiges d'un diamètre supérieur à 1 mm et au maximum 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 11,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'orthosiphon pulvérisé (355) (2.9.12).

**Cendres totales (2.4.16) :** au maximum 12,5 pour cent.

## DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution à examiner.** Chauffez au bain-marie pendant 30 min, en agitant, 2,5 g d'orthosiphon pulvérisé (355) (2.9.12) avec 100 ml de chlorure de méthylène R. Filtrez. Recueillez le filtrat et recommencez 2 fois sur le résidu de filtration, comme précédemment. Réunissez les filtrats. Evaporez le solvant sous pression réduite. Dissolvez le résidu dans 25,0 ml de phase mobile en utilisant un bain à ultrasons si nécessaire. Filtrez la solution sur un filtre de nitrate de cellulose d'une porosité de 0,45 µm.

**Solution témoin.** Dissolvez 5 mg ( $m_2$ ) de sinensétine R dans 80 ml de phase mobile en utilisant un bain à ultrasons si nécessaire et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

**Colonne :**

– dimensions :  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).

**Phase mobile :** tétrahydrofurane R, acide acétique R, eau R, méthanol R (5:8:42:45 V/V/V/V).

**Débit :** 0,5 ml/min.

**Détection :** spectrophotomètre à 258 nm.

**Injection :** 20 µl.

Calculez la teneur pour cent en sinensétine à l'aide de l'expression :

$$\frac{m_2 \times F_1 \times 25}{m_1 \times F_2}$$

$F_1$  = surface du pic de sinensétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$F_2$  = surface du pic de sinensétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

$m_1$  = masse de la prise d'essai d'orthosiphon, en grammes,

$m_2$  = masse de sinensétine dans la solution témoin, en grammes.

01/2008:1897  
corrigé 6.0

## ORTIE (FEUILLE D')

Urticae folium

### DÉFINITION

Feuilles séchées, entières ou fragmentées d'*Urtica dioica* L., d'*Urtica urens* L. ou du mélange des 2 espèces.

**Teneur :** au minimum 0,3 pour cent pour la somme d'acide caféoylmalique et d'acide chlorogénique, exprimés en acide chlorogénique ( $C_{16}H_{18}O_9$ ;  $M_r$  354,3) (drogue desséchée).

### IDENTIFICATION

A. Les feuilles sont vert foncé, vert-gris foncé ou vert-brun sur la face supérieure, plus pâles sur la face inférieure ; les 2 faces portent des poils urticants disséminés, ainsi que de courts poils tecteurs plus nombreux le long des bords et sur les nervures de la face inférieure. Le limbe fortement rétréci, ovale à oblong mesure jusqu'à 100 mm de longueur et 50 mm de largeur ; son bord est grossièrement découpé en dents de scie et sa base cordée à arrondie. La nervation, réticulée, est nettement proéminente sur la face inférieure. Le pétiole vert ou vert-brun, arrondi ou aplati, mesure environ 1 mm de largeur et présente des stries et torsions longitudinales ; il porte des poils urticants et des poils tecteurs.

B. Réduisez la feuille d'ortie en poudre (355) (2.9.12). La poudre est vert à vert-gris. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente les éléments suivants : des poils urticants unicellulaires, pouvant atteindre 2 mm de longueur, composés d'une cellule allongée et fuselée à pointe urticante légèrement renflée, cassante, issue d'une base multicellulaire saillante ; des poils tecteurs unicellulaires, droits ou légèrement courbés, élargis à la base, de longueur pouvant atteindre 700 µm ; des petits poils glanduleux (35-65 µm) à pied mono- ou bicellulaire et à tête bi- ou quadricellulaire ; quelques rares petits fragments de feuilles présentant des cellules épidermiques à paroi sinuose ou ondulée, des stomates de type anomocytique (2.8.3) et d'abondants cystolithes de grande taille renfermant des masses denses, granuleuses, de carbonate de calcium ; du mésophylle lacuneux contenant de petites macles d'oxalate de calcium ; quelques petits groupes de vaisseaux ponctués provenant de la tige.

Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes

2753

## C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** A 1 g de feuille d'ortie pulvérisée (355) (2.9.12), ajoutez 10 ml de méthanol R. Chauffez à reflux pendant 15 min. Refroidissez et filtrez. Evaporez à siccité sous vide à 40 °C. Dissolvez le résidu dans 2 ml de méthanol R.

**Solution témoin.** Dissolvez 2 mg d'acide chlorogénique R et 1 mg de scopolétine R dans 20 ml de méthanol R.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, acétate d'éthyle R (2,5:4:4:50 V/V/V/V).

**Dépôt :** 10 µl, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 8 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** chauffez à 100 °C pendant 5 min. Pulvérisez sur la plaque encore chaude une solution à 10 g/l de diphenylborate d'aminoéthanol R dans le méthanol R. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

**Résultats :** voir ci-dessous la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence bleu clair ou jaune peuvent être présentes dans la moitié inférieure du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
	Deux bandes rouges
Scopolétine : une bande de fluorescence bleue intense	Une bande de fluorescence bleue (scopolétine)
	Une bande de fluorescence bleue
Acide chlorogénique : une bande de fluorescence bleue	Une bande de fluorescence bleue (acide chlorogénique) Une bande jaune-brun
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

## ESSAI

**Eléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 5 pour cent de tiges et au maximum 5 pour cent d'autres éléments étrangers (incluant les inflorescences).

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de feuille d'ortie pulvérisée (355) (2.9.12).

**Cendres totales (2.4.16) :** au maximum 20,0 pour cent.

**Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1) :** au maximum 4,0 pour cent.

## DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution d'étalon interne.** Dissolvez 20,0 mg d'acide *p*-coumarique R dans une solution de méthanol R à 40 pour cent V/V et complétez à 200,0 ml avec la même solution.

**Solution à examiner.** A 0,200 g de feuille d'ortie pulvérisée (355) (2.9.12), ajoutez 25,0 ml de solution d'étalon interne. Procédez à l'extraction pendant 30 min dans un bain à ultrasons à 40 °C et filtrez.

**Solution témoin.** Dissolvez 10,0 mg d'acide chlorogénique SCR dans 100,0 ml de solution d'étalon interne.

**Précolonne :**

– dimensions :  $l = 4$  mm,  $\varnothing = 4$  mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm).

**Colonne :**

– dimensions :  $l = 0,125$  m,  $\varnothing = 4$  mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm),

– température : 25 °C.

**Phase mobile :**

– phase mobile A : un mélange de 15 volumes de méthanol R et de 85 volumes d'eau R ajustée à pH 2,0 avec de l'acide phosphorique dilué R,

– phase mobile B : méthanol R,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 1	100	0
1 - 25	100 → 85	0 → 15
25 - 35	85	15
35 - 36	85 → 0	15 → 100
36 - 37	0 → 100	100 → 0
37 - 41	100	0

**Débit :** 1 ml/min.

**Détection :** spectrophotomètre à 330 nm.

**Injection :** 20 µl de solution témoin et de solution à examiner.

**Rétention relative** par rapport à l'acide *p*-coumarique (temps de rétention = environ 24 min) : acide chlorogénique = environ 0,53 ; acide caféoylmalique = environ 1,19.

Calculez la teneur pour cent en acide chlorogénique ( $C_A$ ) et en acide caféoylmalique ( $C_B$ ) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times A_4 \times C_1 \times 2500}{A_2 \times A_3 \times m_1}$$

- $A_1$  = surface du pic dû à l'acide caféoylmalique ou à l'acide chlorogénique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- $A_2$  = surface du pic dû à l'acide chlorogénique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- $A_3$  = surface du pic dû à l'acide *p*-coumarique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- $A_4$  = surface du pic dû à l'acide *p*-coumarique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- $m_1$  = masse de la drogue à examiner, en milligrammes,
- $C_1$  = teneur en acide chlorogénique dans la solution témoin, en milligrammes par millilitre.

Calculez la somme des teneurs pour cent  $C_A$  et  $C_B$ .

# Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée européenne

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

01/2008:1600  
corrigé 6.0

7.2).

2

## FRÊNE (FEUILLE DE)

### Fraxini folium

ice

elle

#### DÉFINITION

Feuille séchée de *Fraxinus excelsior* L. ou de *Fraxinus oxyphylla* M. Bieb.

**Teneur :** au minimum 2,5 pour cent en dérivés totaux de l'acide hydroxycinnamique, exprimés en acide chlorogénique (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub> ; M<sub>r</sub> 354,3) (drogue desséchée).

#### IDENTIFICATION

A. La feuille de frêne est composée de folioles qui sont parfois détachées et séparées du rachis. La foliole mesure environ 6 cm de long et 3 cm de large. Chaque foliole est subsessile ou brièvement pétiolée, oblongue, lancéolée, un peu inégale à la base, acuminée au sommet, bordée de dents fines et aiguës, vert foncé à la face supérieure et vert-gris à la face inférieure. La nervure médiane et les nervures secondaires sont blanchâtres et saillantes à la face inférieure.

B. Réduisez la feuille de frêne en poudre (355) (2.9.12). La poudre est vert-gris. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente les éléments suivants : des fragments de limbe vus en surface, avec un épiderme inférieur à nombreux stomates du type anomocytique (2.8.3) et un épiderme supérieur à cellules portant, pour certaines, des stries cuticulaires ; quelques poils tecteurs coniques unisériés composés de 1 ou 2 cellules à paroi épaisse, avec une cuticule striée ; quelques rares glandes peltées à pédicelle unicellulaire et tête glanduleuse en bouclier composée de 8 cellules radiées ; des groupes de fibres et des fragments de tissu vasculaire provenant des nervures.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai *Fraxinus ornus* L.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence sont présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
	Une bande de fluorescence bleu clair
	Une bande d'intense fluorescence bleue (actéoside)
Acide chlorogénique : une bande de fluorescence bleue	Une bande de fluorescence bleue (acide chlorogénique)
Rutine : une bande de fluorescence orange	Une bande de fluorescence orange (rutine)
Solution témoin	Solution à examiner

#### ESSAI

**Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 3,0 pour cent de tiges et au maximum 2,0 pour cent d'autres éléments étrangers.

***Fraxinus ornus* L.** Chromatographie sur couche mince (2.2.27)

**Solution à examiner.** A 1 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12), ajoutez 20 ml de méthanol R. Chauffez en agitant à 40 °C pendant 10 min. Filtrez.

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

**Solution témoin.** Dissolvez 5,0 mg de rutine R et 5,0 mg d'acide chlorogénique R dans 10 ml de méthanol R.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** acide formique anhydre R, eau R, acétate d'éthyle R (10:10:80 V/V/V).

**Dépôt :** 10 µl, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 10 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** pulvérisez une solution de diphénylborate d'aminoéthanol R à 10 g/l et de macrogol 400 R à 50 g/l dans du méthanol R. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

**Résultats :** dans le cas d'une substitution par *F. ornus*, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas les bandes de l'actéoside, de l'acide chlorogénique et de la rutine.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12).

**Cendres totales (2.4.16) :** maximum 12,0 pour cent.

#### DOSAGE

**Solution à examiner (a).** A 0,300 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12), ajoutez 95 ml d'éthanol à 50 pour cent V/V R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et filtrez. Rincez le filtre avec 5 ml d'éthanol à 50 pour cent V/V R. Réunissez le filtrat et la solution de rinçage dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 ml avec de l'éthanol à 50 pour cent V/V R.

**Solution à examiner (b).** Dans un tube à essai, introduisez 1,0 ml de solution à examiner (a) ; ajoutez 2 ml d'acide chlorhydrique 0,5 M, 2 ml d'une solution préparée en dissolvant 10 g de nitrite de sodium R et 10 g de molybdate de sodium R dans 100 ml d'eau R, puis 2 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R ; complétez à 10,0 ml avec de l'eau R et mélangez.

Mesurez immédiatement l'absorbance (2.2.25) de la solution à examiner (b) à 525 nm, en utilisant comme liquide de compensation, une solution préparée comme suit : mélangez 1,0 ml de solution à examiner (a), 2 ml d'acide chlorhydrique 0,5 M, 2 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 10,0 ml avec de l'eau R.

Calculez la teneur pour cent en dérivés totaux de l'acide hydroxycinnamique, exprimés en acide chlorogénique, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times 5,3}{m}$$

en prenant 188 comme valeur de l'absorbance spécifique de l'acide chlorogénique.

A = absorbance à 525 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

# Monographie de la feuille de frêne à la Pharmacopée française

## FRÊNE (FEUILLE DE)

### Fraxini folium

La partie utilisée du frêne est constituée par la feuille séchée de *Fraxinus excelsior* L. ou de *Fraxinus oxyphylla* M. Bieb. La feuille de frêne contient au minimum 2,5 pour cent de dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés en acide chlorogénique ( $C_{16}H_{18}O_9$ ;  $M_r$  354,3).

#### CARACTÈRES

La feuille de frêne a une odeur faible.

La feuille de frêne est composée de folioles qui sont parfois mondées et séparées du rachis. La foliole mesure environ 6 cm de longueur et 3 cm de largeur.

*Examinée au microscope*, la section transversale de la foliole présente un épiderme supérieur cuticularisé et un épiderme inférieur, stomatifère, portant des poils tecteurs et des poils sécréteurs. Les poils tecteurs, unicellulaires ou pluricellulaires, à extrémité conique, sont fréquents au voisinage de la nervure principale. Les poils sécréteurs, peu fréquents, sont octocellulaires, enfoncés dans l'épiderme. La nervure principale comporte un système libéro-ligneux en arc, surmonté de 2 faisceaux, ou une bande libéro-ligneuse en position inversée, des amas de fibres péricycliques.

La feuille de frêne présente les caractères macroscopiques et microscopiques décrits aux identifications A et B.

#### IDENTIFICATION

- A. Chaque foliole est subsessile ou brièvement pétiolée, oblongue, lancéolée, un peu inégale à la base, acuminée au sommet, bordée de dents fines et aiguës, verte à la face supérieure et vert grisâtre à la face inférieure. Les nervures primaires et secondaires sont blanchâtres et saillantes à la face inférieure.
- B. Réduisez en poudre (355). La poudre est vert grisâtre. Examinée au microscope, la feuille de frêne pulvérisée présente des fragments de limbe à

Janvier 1996.

épiderme inférieur stomatifère ; quelques poils tecteurs, unicellulaires ou pluricellulaires, à extrémité conique ; de rares poils sécréteurs, octocellulaires, caractéristiques, dits « poils en écusson » ; des fragments de nervure.

- C. Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

*Solution à examiner.* A 1 g de feuille de frêne pulvérisée (355), ajoutez 20 ml de méthanol R. Chauffez en agitant à 40 °C pendant 10 min. Filtrez.

*Solution témoin (a).* Solution de rutine R à 0,1 pour cent *m/V* dans le méthanol R.

*Solution témoin (b).* Solution d'acide chlorogénique R à 0,1 pour cent *m/V* dans le méthanol R.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes, 5 µl de chacune des solutions témoins et 10 µl de la solution à examiner. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes d'acide formique anhydre R, de 10 volumes d'eau et de 80 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution de diphénylborate d'aminéthanol R à 1 pour cent *m/V* et de polyéthylèneglycol 400 R à 5 pour cent *m/V* dans du méthanol R. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande de fluorescence orangée semblable quant à sa position et sa fluorescence à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Il présente une succession de bandes de fluorescence bleue parmi lesquelles l'une est semblable quant à sa position et sa fluorescence à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). La bande principale de fluorescence bleue est située dans la partie médiane du chromatogramme, au-dessus de la bande correspondant à l'acide chlorogénique (verbascoside).

#### ESSAI

**Éléments étrangers (V.4.2).** Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 3,0 pour cent, dont pas plus de 2,0 pour cent de tiges.

***Fraxinus ornus* L.** À 0,1 g de feuille de frêne pulvérisée, ajoutez 100 ml d'eau bouillante. Laissez en contact pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La solution ne présente pas de fluorescence bleue.

**Perte à la dessiccation (V.6.22).** Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de feuille de frêne pulvérisée (355), la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 12,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 12,0 pour cent.

#### DOSAGE

*Solution à examiner* (a). À 0,300 g de feuille de frêne pulvérisée (355), ajoutez 95 ml d'alcool à 50 pour cent V/V. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et filtrez. Rincez le filtre avec 5 ml d'alcool à 50 pour cent V/V. Réunissez le filtrat et la solution de rinçage dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 ml avec de l'alcool à 50 pour cent V/V.

*Solution à examiner* (b). Dans un tube à essai, à 1,0 ml de solution à examiner (a), ajoutez 2 ml d'acide chlorhydrique 0,5N, 2 ml d'une solution préparée en dissolvant 10 g de nitrite de sodium R et 10 g de molybdate de sodium R dans 100 ml d'eau, puis 2 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétez à 10,0 ml avec de l'eau, mélangez.

Mesurez immédiatement l'absorbance (V.6.19) de la solution à examiner (b) à 525 nm, en utilisant une solution préparée avec 1,0 ml de solution à examiner (a), 2 ml d'acide chlorhydrique 0,5N, 2 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et complétée à 10,0 ml avec de l'eau, comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en acide chlorogénique, à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 5,3}{m}$$

en prenant 188 comme valeur de l'absorbance spécifique de l'acide chlorogénique à 525 nm.

A = absorbance à 525 nm ;

m = masse de la prise d'essai, en gramme.

#### CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

Janvier 1996.

# Monographie de l'harpagophyton à la Pharmacopée française

## HARPAGOPHYTON

### *Harpagophytum procumbens*

La partie utilisée de l'harpagophyton est constituée par les racines latérales tubérisées, découpées puis séchées d'*Harpagophytum procumbens* DC. L'harpagophyton contient au minimum 2,2 pour cent de glucoiridoïdes totaux, exprimés en harpagoside.

#### CARACTÈRES

L'harpagophyton, de saveur amère, est constitué principalement d'éléments de consistance dure, coupés en tranches épaisses, se présentant sous la forme d'éventail ou de rouelle, ou broyés grossièrement en cossettes. Le bord arrondi des tranches en forme d'éventail et le pourtour des rouelles sont beige à marron foncé, légèrement retournés vers l'intérieur. La surface des tranches et des rouelles est de couleur plus claire, légèrement ondulée, parcourue de stries radiales et de stries concentriques. Selon le broyage, les caractères ci-dessus se retrouvent sur certaines faces de cossettes.

L'harpagophyton peut aussi présenter des éléments cylindriques à parois ridées, brun clair, provenant des parties de racines latérales dont certaines en voie de tubérisation.

*Examinée au microscope*, la section transversale présente un suber et un parenchyme cortical mince, le cylindre central étant bien développé. Les vaisseaux sont groupés en faisceaux allongés radialement entourés d'un parenchyme ligneux lignifié. Les rayons médullaires sont très apparents. De nombreuses cellules scléreuses à parois peu épaisses et finement ponctuées sont disposées en cercles concentriques dans le bois secondaire. Elles sont plus épaisses dans le liber et le parenchyme cortical. La présence de cristaux prismatiques d'oxalate de calcium peut être observée.

*Examiné au microscope* et montée dans le réactif lactique R, l'harpagophyton pulvérisé (300), brun clair, présente des cellules scléreuses isodiamétriques à parois peu épaisses et finement ponctuées. Les vaisseaux sont soit gros et ponctués soit petits et réticulés. Leur aspect est irrégulier, tordu, dû à de nombreux étranglements. Des masses résineuses apparaissent colorées en rouge. La présence de cristaux prismatiques d'oxalate de calcium peut être observée.

Mai 1989.



## IDENTIFICATION

- A. L'harpagophyton, en éventail ou en rouelles, présente les caractères macroscopiques précédemment décrits.
- B. L'harpagophyton en cossettes présente les caractères macroscopiques précédemment décrits. Examiné au microscope, l'harpagophyton pulvérisé (300) présente les caractères microscopiques précédemment décrits.
- C. Dans un tube à essai, introduisez 2 g d'harpagophyton pulvérisé et 10 ml d'eau. Chauffez à ébullition. Filtrez. Dans un tube à essai plongé dans la glace fondante, introduisez 1 ml du filtrat, 1 ml de solution de vanilline R à 5 pour cent *m/V* dans un mélange de 20 volumes de méthanol R et de 80 volumes d'acide sulfurique R. Il se développe une coloration rose à violette (glucoiridoïdes).

## ESSAI

**Éléments étrangers** (V.4.2). Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 2,0 pour cent.

**Indice de gonflement** (V.4.4). L'indice de gonflement de l'harpagophyton pulvérisé n'est pas inférieur à 8.

**Chromatographie**. Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice  $GF_{254}$  R.

*Solution à examiner*. Dans une fiole à col rodé de 50 ml, introduisez 2,0 g d'harpagophyton pulvérisé, non desséché. Ajoutez 10 ml de méthanol R. Chauffez à reflux sous agitation pendant 30 min. Laissez refroidir. Filtrez.

*Solution témoin*. Solution d'harpagoside R à 1 pour cent *m/V*.

Déposez séparément sur la plaque 10  $\mu$ l de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'acide acétique R, de 10 volumes d'eau et de 40 volumes de butanol R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Il apparaît trois taches d'atténuation de fluorescence dont une est semblable quant à sa position et son atténuation de fluorescence à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Pulvériser du réactif à la vanilline sulfurique R. Chauffez la plaque à 110 °C pendant 5 min. Examinez à la lumière du jour. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente trois taches rose violacé dont une est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

**Perte à la dessiccation** (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C, sur 1,00 g d'harpagophyton pulvérisé, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Déterminé sur 1,00 g d'harpagophyton pulvérisé, le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 8,0 pour cent.

#### DOSAGE

Dans une fiole de 200 ml, introduisez 2,0 g d'harpagophyton pulvérisé (200), non desséché. Ajoutez 75 ml de méthanol R. Chauffez à reflux pendant 15 min sous agitation. Laissez refroidir. Filtrez. Rincez le filtre 3 fois avec 5 ml de méthanol R et complétez à 100 ml avec le même solvant. Prélevez 5 ml de la solution et complétez à 100 ml avec du méthanol R. A une température de 0 °C, à 1 ml de la solution obtenue, ajoutez 1 ml d'une solution de vanilline R à 5 pour cent *m/V* dans un mélange de 20 volumes de méthanol R et de 80 volumes d'acide sulfurique R et complétez à 10 ml avec du méthanol R. Laissez reposer 15 min à température ambiante. Préparez les solutions témoins contenant respectivement 10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg et 50 µg d'harpagoside R par millilitre. Mesurez l'absorbance de la solution à 538 nm contre un blanc.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en glucoiridoïdes totaux, exprimés en harpagoside.

#### CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

Mai 1989.

# Monographie de la racine de réglisse à la Pharmacopée européenne

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Réglisse (racine de)

## IDENTIFICATION

Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque au gel de silice  $F_{254}$  pour CCM R.

**Solution à examiner.** Dans un ballon à fond rond de 50 ml, introduisez 1,0 g d'extrait à examiner, ajoutez 16,0 ml d'eau R et 4,0 ml d'acide chlorhydrique R1, puis chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et filtrez. Faites sécher le filtre et le ballon à 105 °C pendant 60 min. Placez le filtre dans le ballon, ajoutez 20 ml d'éther R et chauffez à reflux dans un bain-marie à 40 °C pendant 5 min. Laissez refroidir, puis filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Dissolvez le résidu dans 5,0 ml d'éther R.

**Solution témoin.** Dissolvez 5,0 mg d'acide glycyrrhétiquique R et 5,0 mg de thymol R dans 5 ml d'éther R.

Déposez sur la plaque, en bandes, 10 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'ammoniaque concentrée R, de 9 volumes d'eau R, de 25 volumes d'éthanol à 96 pour cent R et de 65 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 5 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin présentent, dans leur moitié inférieure, une bande d'atténuation de fluorescence due à l'acide glycyrrhétiquique. Pulvérisez de la solution d'aldéhyde anisique R. Chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min, puis examinez à la lumière du jour. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente, dans sa moitié inférieure, une bande violette due à l'acide glycyrrhétiquique et, dans son tiers supérieur, une bande rouge due au thymol. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente, dans sa moitié inférieure, une bande violette correspondant à l'acide glycyrrhétiquique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin et, dans son tiers supérieur, sous la bande du thymol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, une bande jaune due à l'isoliquiritigénine. D'autres bandes sont également présentes.

## ESSAI

**Ethanol (2.9.10).** La teneur en éthanol est de 52 pour cent V/V à 65 pour cent V/V.

**Méthanol et 2-propanol (2.9.11) :** au maximum 0,05 pour cent V/V de méthanol et au maximum 0,05 pour cent V/V de 2-propanol.

## DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (2.2.29).

**Solution à examiner.** Prélevez 1,000 g d'extrait à examiner et complétez à 100 ml avec un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R. Centrifugez, puis prélevez 2,0 ml du surnageant et complétez à 10,0 ml avec un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R.

**Solution mère.** Dissolvez 0,130 g de glycyrrhizate de monoammonium SCR dans un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R, puis complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants.

**Solution témoin (a).** Prélevez 5,0 ml de solution mère et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R.

**Solution témoin (b).** Prélevez 10,0 ml de solution mère et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R.

**Solution témoin (c).** Prélevez 15,0 ml de solution mère et complétez à 100,0 ml avec un mélange de 8 volumes d'ammoniaque diluée R1 et de 92 volumes d'eau R.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,10 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,5 ml/min, un mélange de 6 volumes d'acide acétique glacial R, de 30 volumes d'acétonitrile R et de 64 volumes d'eau R,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm.

Injectez 10 µl de solution témoin (c) et ajustez la sensibilité du système de façon que la hauteur des pics représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur. Injectez les solutions témoins et déterminez la surface des pics.

Tracez une courbe d'étalonnage en portant en abscisse la concentration des solutions témoins (en g/100 ml) et en ordonnée la surface des pics correspondants.

Injectez 10 µl de solution à examiner. A l'aide des temps de rétention et de la surface des pics déterminés à partir des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins, localisez et intégrez le pic dû à l'acide glycyrrhizique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Calculez la teneur pour cent en acide glycyrrhizique à l'aide de l'expression :

$$A \times \frac{5}{m} \times B \times \frac{822}{840}$$

A = teneur en glycyrrhizate de monoammonium dans la solution à examiner, déterminée à partir de la courbe d'étalonnage, en g/100 ml,

B = teneur pour cent déclarée du glycyrrhizate de monoammonium SCR,

m = masse d'extrait, en grammes,

822 = masse moléculaire de l'acide glycyrrhizique,

840 = masse moléculaire du glycyrrhizate de monoammonium (sans eau de cristallisation).

01/2008:0277  
corrigé 6.0

## RÉGLISSE (RACINE DE)

### Liquiritiae radix

## DÉFINITION

Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non, de *Glycyrrhiza glabra* L. et/ou de *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.

**Teneur :** au minimum 4,0 pour cent d'acide glycyrrhizique ( $C_{42}H_{62}O_{16}$ ;  $M_r$  823) (drogue desséchée).

## IDENTIFICATION

A. La racine est peu ramifiée. L'écorce, brune ou gris-brun, striée longitudinalement, porte des traces de racines latérales ; les stolons cylindriques ont un diamètre de 1-2 cm et ils présentent le même aspect extérieur que les racines, mais peuvent occasionnellement comporter des petits bourgeons. La cassure de la racine et des stolons est grenue et fibreuse. Le suber est mince, l'écorce interne est épaisse, jaune clair et striée radialement. Le cylindre ligneux jaune est compact, à structure rayonnée. La moelle centrale, présente dans le stolon, est absente dans la racine. La partie externe de l'écorce est absente de la racine mondée.

Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes

3023

B. Réduisez la racine de réglisse en poudre (355) (2.9.12). La poudre est jaune clair ou faiblement grisâtre. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments suivants : des fragments de fibres, jaunes, aux parois épaisses, d'une longueur de 700-1200 µm et d'une largeur de 10-20 µm, à lumen punctiforme, souvent accompagnées de files de cellules cristallifères contenant des prismes d'oxalate de calcium, d'une longueur de 10-35 µm et d'une largeur de 2-5 µm ; les parois de vaisseaux sont jaunes, d'une épaisseur de 5-10 µm, lignifiées avec de nombreuses punctuations aréolées avec fente ; des fragments de suber composé de cellules à parois minces et de prismes isolés d'oxalate de calcium ainsi que des fragments de parenchyme ; les fragments de suber sont absents de la racine mondée. Examinez au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*. La poudre présente les éléments suivants : de nombreux grains d'amidon simples, arrondis ou ovales, d'un diamètre de 2-20 µm.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner.* Dans un ballon à fond rond de 50 ml, introduisez 0,50 g de racine de réglisse pulvérisée (180) (2.9.12), ajoutez 16,0 ml d'*eau R* et 4,0 ml d'*acide chlorhydrique R1*, puis chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez et filtrez. Faites sécher le filtre et le ballon à 105 °C pendant 60 min. Placez le filtre dans le ballon, ajoutez 20,0 ml d'*éther R* et chauffez à reflux dans un bain-marie à 40 °C pendant 5 min. Refroidissez, puis filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Dissolvez le résidu dans 5,0 ml d'*éther R*.

*Solution témoin.* Dissolvez 5,0 mg d'*acide glycyrrhétiquique R* et 5,0 mg de *thymol R* dans 5,0 ml d'*éther R*.

*Plaque : plaque au gel de silice F<sub>254</sub> pour CCM R.*

*Phase mobile : ammoniacque concentrée R, eau R, éthanol à 96 pour cent R, acétate d'éthyle R (1:9:25:65 V/V/V/V).*

*Dépôt : 10 µl.*

*Développement : sur un parcours de 15 cm.*

*Séchage : à l'air pendant 5 min.*

*Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.*

*Résultats A :* les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin présentent dans leur moitié inférieure une bande d'atténuation de fluorescence due à l'acide glycyrrhétiquique.

*Détection B :* pulvériser de la *solution d'aldéhyde anisique R*, puis chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min. Examinez à la lumière du jour.

*Résultats B :* le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente, dans sa moitié inférieure, une bande violette due à l'acide glycyrrhétiquique et, dans son tiers supérieur, une bande rouge due au thymol. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente dans sa moitié inférieure une bande violette correspondant à la bande de l'acide glycyrrhétiquique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin et dans le tiers supérieur, sous la bande du thymol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, une bande jaune due à l'isoliquiridigénine. D'autres bandes peuvent être présentes.

ESSAI

**Perte à la dessiccation** (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de racine de réglisse pulvérisée (355) (2.9.12).

**Cendres totales** (2.4.16) : au maximum 10,0 pour cent pour la drogue non mondée et au maximum 6,0 pour cent pour la drogue mondée.

**Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique** (2.8.1) : au maximum 2,0 pour cent pour la drogue non mondée et au maximum 0,5 pour cent pour la drogue mondée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

*Solution à examiner.* Dans une fiole conique à col rodé de 150 ml, introduisez 1,000 g de racine de réglisse pulvérisée (180) (2.9.12), puis ajoutez 100,0 ml d'une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l et placez dans un bain à ultrasons pendant 30 min. Prélevez une partie de la solution, centrifugez, puis prélevez 1,0 ml du surnageant et complétez à 5,0 ml avec une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l. Filtrez à travers un filtre (0,45 µm).

*Solution A.* Dissolvez 0,130 g de *glycyrrhizate de monoammonium SCR* dans une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

*Solution témoin (a).* Prélevez 5,0 ml de solution A et complétez à 100,0 ml avec une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l.

*Solution témoin (b).* Prélevez 10,0 ml de solution A et complétez à 100,0 ml avec une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l.

*Solution témoin (c).* Prélevez 15,0 ml de solution A et complétez à 100,0 ml avec une solution d'*ammoniacque R* à 8 g/l.

*Colonne :*

– *dimensions :*  $l = 0,10$  m,  $\varnothing = 4$  mm,

– *phase stationnaire :* gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).

*Phase mobile :* acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R (6:30:64 V/V/V).

*Débit :* 1,5 ml/min.

*Détection :* spectrophotomètre à 254 nm.

*Injection :* 10 µl.

Tracez une courbe d'étalonnage en portant en abscisse la concentration des solutions témoins (en g/100 ml) et en ordonnée les surfaces de pics correspondantes.

A l'aide des temps de rétention et des surfaces des pics déterminés à partir des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins, localisez et intégrez le pic dû à l'acide glycyrrhizique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Calculez la teneur pour cent en acide glycyrrhizique à l'aide de l'expression suivante :

$$A \times \frac{5}{m} \times B \times \frac{822}{840}$$

$A$  = teneur en glycyrrhizate de monoammonium de la solution à examiner, déterminée à partir de la courbe d'étalonnage, en g/100 ml,

$B$  = teneur pour cent déclarée du *glycyrrhizate de monoammonium SCR*,

$m$  = masse de la prise d'essai, en grammes,

822 = masse moléculaire de l'acide glycyrrhizique,

840 = masse moléculaire du glycyrrhizate de monoammonium (sans eau de cristallisation).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la drogue est mondée ou non.

# Monographie du rhizome de curcuma à la Pharmacopée française

## CURCUMA LONG (RHIZOME DE)

*Curcuma longae rhizoma*

### DÉFINITION

Rhizome débarrassé des racines, soumis à la vapeur d'eau et séché, de *Curcuma longa* L. (*Curcuma domestica* Valetton).

*Teneurs* (drogue anhydre):

— au minimum 30 ml/kg d'huile essentielle,

— au minimum 2,5 pour cent de dérivés du dicinnamoylméthane exprimés en curcumine ( $C_{21}H_{20}O_6$ ,  $M_r$ : 368,4).

### CARACTÈRES

*Couleur*: jaune

*Odeur*: épicée.

### IDENTIFICATION

- A. Rhizome secondaire débarrassé des racines adventives, cylindrique ou digité, pouvant atteindre 6 cm de long et 15 mm d'épaisseur. Il porte des cicatrices provenant de branches latérales ou du rhizome primaire. La surface, légèrement poussiéreuse, tachetée et de couleur jaune-brun, jaune ou gris-brun, est finement chagrinée ou striée. La cassure est granuleuse, lisse, non fibreuse, légèrement brillante, de couleur uniformément jaune-orange; elle présente une zone corticale étroite et plus foncée à l'extérieur.
- B. Réduisez le rhizome en poudre (355) (2.9.12). Poudre jaune orangé. Examinez au microscope en utilisant la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments caractéristiques suivants: fragments de parenchyme parfois coloré en jaune par la curcumine; vaisseaux de bois réticulés ou ponctués; fragments de suber brun; poils tecteurs unicellulaires, longs et flexueux, libres ou sur des fragments d'épiderme; rares gouttelettes huileuses. Examinez au microscope en utilisant une *solution de glycérol R* à 50 pour cent V/V. Les grains d'amidon libres ou inclus dans des cellules parenchymateuses sont généralement altérés et agglom-

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

2009.

mérés en masse pâteuse d'empois d'amidon; rares grains d'amidon, ovoïdes, avec un hile ponctiforme situé dans la partie étroite.

C. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm les chromatogrammes obtenus dans l'essai *Curcuma xanthorrhiza* avant révélation.

*Résultats*: voir ci-après la séquence des bandes de fluorescence présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner avant révélation. Par ailleurs, d'autres bandes de faible intensité peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Curcumine: 3 bandes orange-jaune	3 bandes orange-jaune
Fluorescéine: une bande vert-jaune	
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

#### ESSAI

*Curcuma xanthorrhiza*. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner*. Agiter 1 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12) avec 10 ml d'éthanol R, laissez en contact 30 min en remuant de temps en temps. Le filtrat sert de solution à examiner.

*Solution témoin*. Dissolvez 5 mg de fluorescéine R, 10 mg de thymol R et 10 mg de curcumine R dans 10 ml d'éthanol R.

*Plaque*: plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice F<sub>254</sub> pour CCM R (2-10 µm)].

*Phase mobile*: acide acétique glacial R, toluène R (20:80 V/V).

*Dépôt*: 3 µl [ou 1 µl], en bandes.

*Développement*: sur un parcours de 10 cm [ou 6 cm].

*Séchage*: à l'air

*Détection*: pulvérisez une solution fraîchement préparée de dichloroquinonechlorimide R à 0,4 g/l dans le 2-propanol R puis placez en atmosphère saturée en ammoniac. Examinez à la lumière du jour.

*Résultats*: le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande bleue (xanthorrhizol) juste au-dessus de la bande violet-bleu due au thymol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 janvier 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Claude HEYMONET

Sujet : LES PLANTES A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE  
UTILISEES EN PHYTOTHERAPIEJury :Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,  
ProfesseurDirecteur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,  
ProfesseurJuges : M. Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien  
Mme Virgine RAGO, Docteur en Pharmacie  
Mme Dominique BELLOT, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

17 décembre 2012

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

**Dominique LAURAIN-MATTAR**

Vu et approuvé,

Nancy, le

17 décembre 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

**Francine PAULUS**

Vu,

Nancy, le

20.12.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 6037

**TITRE**

Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie

Thèse soutenue le 22 janvier 2013

Par Claude HEYMONET

**RESUME :**

Les principales plantes anti-inflammatoires inscrites à la Pharmacopée française et/ou européenne sont l'écorce de saule (*Salix* sp.), la sommité fleurie de reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*), la feuille de cassis (*Ribes nigrum*), la feuille d'ortie (*Urtica urens*, *Urtica dioica*), la feuille de frêne (*Fraxinus excelsior*), la racine d'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*), la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) et le rhizome de curcuma (*Curcuma longa*). L'écorce de saule, la sommité fleurie de reine-des-prés, la feuille de cassis, la feuille d'ortie, la feuille de frêne et la racine d'harpagophyton sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. La racine de réglisse est indiquée en cas d'inflammation des voies respiratoires supérieures et le rhizome de curcuma dans le traitement des troubles digestifs.

Les propriétés anti-inflammatoires de ces plantes sont dues à divers principes actifs : la salicine pour le saule, l'aldéhyde salicylique pour la reine-des-prés, les prodelphinidines pour le cassis, l'acide caféylmalique pour l'ortie, l'esculoside et le fraxoside pour le frêne, l'harpagoside pour l'harpagophyton, l'acide glycyrrhizique pour la réglisse et la curcumine pour le curcuma. L'activité anti-inflammatoire de ces plantes est due à leur effet inhibiteur sur la synthèse des métabolites de l'acide arachidonique et sur l'activation du facteur de transcription NF-kappaB ainsi qu'à leurs propriétés anti-oxydantes.

Ces plantes peuvent être proposées dans le traitement de l'inflammation des articulations et de l'inflammation des pathologies O.R.L.

Le phénomène inflammatoire est un processus intervenant dans de nombreuses pathologies telles que les maladies cardio-vasculaires et le cancer.

**MOTS CLES :** phytothérapie- anti-inflammatoire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme D. LAURAIN-MATTAR	Laboratoire de Pharmacognosie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/> 3

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle