



HAL
open science

**Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés :
mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire :
étude pratique en office chez 40 patients souffrant de
douleurs articulaires**

Matthieu Vannson

► **To cite this version:**

Matthieu Vannson. Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés: mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire: étude pratique en office chez 40 patients souffrant de douleurs articulaires. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298141

HAL Id: hal-03298141

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298141>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE
THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 10 juillet 2020, sur un sujet dédié à :

Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés : mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire. Etude pratique en officine chez 40 patients souffrant de douleurs articulaires.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Matthieu VANNSON

né le 20 octobre 1994 à NANCY (54)

Membres du Jury

Président :	Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Professeur des Universités
Juges :	Mme Marie-Paule SAUDER,	Maître de Conférences
	M. Jean-Claude SONNTAG,	Pharmacien
	Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET,	Pharmacienne et maître de Conférences

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

** 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

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

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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 ».

REMERCIEMENTS

A Madame Capdeville-Atkinson, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse en vue de l'obtention de mon diplôme de docteur en pharmacie.

A Madame Marie-Paule Sauder, pour avoir accepté de co-diriger mon travail de thèse et pour l'intérêt qu'elle y a porté; je la remercie pour sa relecture et ses conseils avisés.

A Monsieur Jean-Claude Sonntag, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, également pour son soutien tout au long de son élaboration ainsi qu'à la réalisation de l'étude pratique dans son officine. Je lui dois beaucoup et j'ai pu apprécier ses nombreuses connaissances.

A Madame Sabrina Boutefnouchet, pour avoir accepté de faire partie des membres du jury et pour l'intérêt accordé à mon travail.

A l'équipe de la pharmacie des Thermes, pour avoir participé avec bienveillance à la réalisation de l'étude pratique en recueillant auprès des patients les données nécessaires à son bon déroulement.

A ma mère, Christine, pour notamment ses relectures, mais surtout pour son soutien et ses encouragements qui m'ont permis de mener dans de bonnes conditions ce travail à son terme.

A mon père, Jean-François, également pour son soutien moral, ses nombreux conseils, son regard critique et constructif et sa disponibilité tout au long de ce travail.

A Pierre, pour sa disponibilité et ses compétences informatiques qui m'ont beaucoup aidé à mettre en forme ma thèse.

A mon frère Pierre et à ma sœur Marie, pour leur soutien moral et l'intérêt porté à mes études.

A mes amis, pour leur soutien et leur présence tout au long de mon cursus.

A tous les patients qui ont accepté de participer à l'étude.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : Les douleurs articulaires	11
I. Rappels anatomo-physiologiques de l'articulation.....	11
A. Définition.....	11
B. Classification des articulations	11
C. Les diarthroses	12
1. Généralités.....	12
2. Classification.....	13
3. Anatomie	13
4. Vascularisation	14
5. Le cartilage articulaire "normal" de l'adulte.....	14
II. L'arthrose.....	19
A. Définitions	19
B. Epidémiologie et conséquences socio-économiques	19
1. Epidémiologie	19
2. Conséquences socio-économiques	20
C. Physiopathologie.....	20
1. Lien entre vieillissement et arthrose.....	20
2. Le cartilage arthrosique	21
3. L'os sous-chondral.....	24
4. Le tissu synovial.....	25
5. Les ligaments, tendons et muscles	26
D. Clinique.....	26
E. Diagnostic	27
1. Diagnostic clinique.....	27
2. Diagnostic radiologique	27
F. Localisations	28
G. Facteurs de risques.....	29
1. Facteurs de risques inéluctables	30
2. Facteurs de risques modifiables	31
H. Traitements conventionnels	33
1. Généralités.....	33
2. Les antalgiques par voie orale.....	33

3. Les thérapeutiques locales.....	35
4. Les traitements non pharmacologiques	36
5. Stratégie thérapeutique	38

DEUXIEME PARTIE : Description botanique et physicochimique de 4 plantes..... 39

I. L'harpagophyton.....	39
A. Description générale	39
B. Origine et habitat	39
C. Histoire	39
D. Description botanique	40
E. Partie utilisée	41
F. Composition chimique :.....	42
1. Les iridoïdes	42
2. Autres composants	43
3. Vitamines et minéraux	43
G. Indications.....	43
H. Propriétés	44
1. Anti-inflammatoire.....	44
2. Analgésique	46
3. Chondroprotecteur.....	46
4. Anti-oxydant.....	47
5. Stimule l'appétit et facilite la digestion	47
I. Evaluation clinique	47
J. Contre-indications.....	49
K. Effets indésirables.....	49
L. Précautions d'emploi.....	50
M. Interactions	50
II. Le Cassis	52
A. Description générale	52
B. Origine et habitat	52
C. Histoire	52
D. Description botanique	53
E. Partie utilisée	54
F. Composition chimique.....	55
1. Les feuilles	55
2. Le fruit.....	55
3. Le bourgeon.....	56
4. Huile de pépins.....	56
G. Indications.....	57
H. Propriétés	58
1. Anti-inflammatoire.....	58
2. Analgésique	59

3.	Antioxydante	59
4.	Antihypertenseur	59
5.	Diurétique	59
6.	Autres propriétés	60
I.	Evaluation clinique	60
J.	Toxicité	60
K.	Contre-indication	60
III.	Le curcuma	61
A.	Description générale	61
B.	Origine et habitat	61
C.	Histoire	61
D.	Description botanique	62
E.	Partie utilisée	63
F.	Composition chimique	64
1.	Curcuminoïdes	64
2.	Huiles essentielles	64
3.	Glucides	65
4.	Autres constituants	65
G.	Indications	65
H.	Propriétés	66
1.	Anti-inflammatoires	66
2.	Antioxydantes	68
3.	Anti-cancéreuses	69
4.	Autres propriétés	71
I.	Pharmacocinétique	73
J.	Interactions	74
K.	Contre-indications	74
L.	Précautions d'emploi	74
M.	Effets indésirables	74
IV.	La Reine des prés	75
A.	Description générale	75
B.	Origine et habitat	75
C.	Histoire	75
D.	Indications	76
E.	Description botanique	76
F.	Partie utilisée	78
G.	Composition chimique	79
1.	Des flavonoïdes	79
2.	Des tanins	79
3.	Des acides-phénoliques	80
4.	Autres composants (38)(67)	80
H.	Propriétés	81
1.	Anti-inflammatoire	81
2.	Anti-analgésique	83

3. Antiulcéreux	83
4. Antioxydant	84
5. Immunomodulatrice	85
6. Autres propriétés	85
I. Evaluation clinique	85
J. Contre-indication	85
K. Interactions	86
L. Effets indésirables.....	86
M. Toxicité.....	86
N. Précautions d'emploi	86
O. Discussion.....	87
TROISIEME PARTIE : Expérimentation à l'officine de l'usage de ces quatre plantes .	88
I. Protocole de l'étude	88
II. Objectifs et intérêts de l'étude	89
III. Pourquoi le choix de ces quatre plantes	90
IV. Le choix de la forme	92
A. Les formes sèches	92
1. Poudres	92
2. Extraits secs.....	92
B. Les formes liquides.....	92
1. Les teintures mères (TM)	92
2. Les extraits Hydroalcooliques (=EHA).....	92
3. Les extraits fluides (=EF).....	92
4. Les extraits de plantes fraîches standardisés (=EPS).....	93
V. Présentation des patients	94
VI. Résultats	115
VII. Limites et discussion de l'étude pratique.....	124
A. Limites	124
B. Discussion sur les résultats	125
CONCLUSION GENERALE	127
BIBLIOGRAPHIE	128
ANNEXE	137

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une articulation normale (diarthrose). (3).....	11
Figure 2 : Structure microscopique d'une coupe transversale de cartilage articulaire. (7).....	17
Figure 3 : schéma représentant l'évolution d'une articulation arthrosique dans le temps. (3)..	21
Figure 4 : Mécanismes pathogéniques de l'arthrose. (13)	23
Figure 5 : Radiographie de face d'un genou normal (18).....	27
Figure 6 : Radiographie de face d'un genou arthrosique (18)	28
Figure 7 : Fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans (sexes confondus). (21)	29
Figure 8 : Stratégie thérapeutique concernant la gonarthrose et la coxarthrose d'après Vidal Recos. (36)	38
Figure 9 : Photographie d'Harpagophytum procumbens. (38)	40
Figure 10 : Photographie du fruit de l'Harpagophytum procumbens. (41)	41
Figure 11 : Photographie de racines séchées d'Harpagophytum procumbens. (41).....	41
Figure 12 : Structure de l'harpagoside. (38)	42
Figure 13 : Structure de la procumbide. (38)	42
Figure 14 : Photographie de feuilles de Ribes nigrum. (41)	53
Figure 15 : Photographie de fruits de Ribes nigrum. (41).....	54
Figure 16 : Photographie de feuilles séchées de Ribes nigrum. (41)	54
Figure 17 : Structure de prodelphinidols retrouvés dans les feuilles de Ribes nigrum. (41) ...	55
Figure 18 : Structure d'anthocyanidosides retrouvés dans les fruits de Ribes nigrum. (41)	56
Figure 19 : Photographie de rhizome de Curcuma longa L. (41).....	62
Figure 20 : Photographie de Curcuma longa L. (41).....	63
Figure 21 : Photographie de rhizome séché de Curcuma longa L. (41).....	63
Figure 22 : Structures des 3 principaux curcuminoïdes. (38)	64
Figure 23 : Structures des différentes formes de la turmerone. (41)	64
Figure 24 : Structure du zingibérène. (41)	65
Figure 25 : Photographie de feuilles de Filipendula ulmaria. (L.) Maxim. (38)	77
Figure 26 : Photographie de fleurs de Filipendula ulmaria. (L.) Maxim. (41).....	77

Figure 27 : Dessin de Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (38).....	77
Figure 28 : Photographie de sommités fleuries séchées de Filipendula ulmaria. (41).....	78
Figure 29 : Structure du spiréoside. (38).....	79
Figure 30 : Structure de l'hypéroside. (41).....	79
Figure 31 : Structure du monotroposide (41).....	80
Figure 32 : Structure du spiraéine (41).....	80
Figure 33 : Structure de l'aldéhyde salicylique (38).....	80
Figure 34 : Structure du salicylate de méthyle (41).	80
Figure 35 – Répartition des âges des 40 patients.	116
Figure 36 – Aperçu de l'efficacité du traitement pour les 40 patients.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Les trois catégories d'articulations du corps humain classées en fonction de leur mobilité.....	11
Tableau II – Répartition des 40 patients en fonction de leur sexe, leur âge et de la présence ou non d'un traitement médicamenteux.....	115
Tableau III – Récapitulatif des notes données par les patients.....	117
Tableau IV – Récapitulatif des notes et des appréciations de chaque patient.....	119
Tableau V – Classement en cinq catégories des patients en fonction de l'efficacité du traitement.....	120
Tableau VI – Efficacité du traitement pour les 40 patients.....	121
Tableau VII – Récapitulatif des résultats en pourcentage de l'efficacité du traitement.	122

LISTE DES ABREVIATIONS

AASAL : Anti-arthrosique symptomatique d'action lente

ACR : *American College of Rheumatology*

AGE : *Advanced Glycation and Products*

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AP-1 : Protéine activante-1

BMP : *Bone Morphogenic Protein*

COX : Cyclooxygénase

EF : Extrait fluide

EHA : Extrait hydroalcoolique

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPS : Extrait de plante fraîche standardisé

ESCOP : Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie

EULAR : *European League Against Rheumatism*

FDA : Food and Drug Administration

FGF : *Fibroblast growth factor*

GAG : Glycosaminoglycanes

HAS : Haute Autorité de Santé

HMPC : *Committee on Herbal Medicinal Products*

IGF1 : *Insulin growth factor 1*

I κ B : *Inhibitor of NF- κ B*

I κ K : I κ B kinase

IL : Interleukine

iNOS : oxyde nitrique synthase inductible

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

JAK : Janus kinase (ou *Just Another Kinase*)

LOX : Lipoxygénase

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protéin 1*

MEC : Matrice extracellulaire

MMP : Métalloprotéases matricielles

NF- κ B : *Nuclear factor-kappa B*

NO : Monoxyde d'azote/Oxyde nitrique

OARSI : *Osteoarthritis Research Society International*

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAC : Proanthocyanidines

PAF : Facteur d'activation plaquettaire

PG : Protéoglycanes

PGE2 : Prostaglandine E2

PKC : Protéine kinase C

TGF β : *Transforming growth factor β*

TM : Teinture mère

TNF- α : *Tumor necrosis factor- α*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

INTRODUCTION

La douleur articulaire est un phénomène qui touche une très large majorité de femmes et d'hommes à un moment ou un autre de leur vie. Avec le vieillissement de la population, un nombre croissant de patients se présente à l'officine avec des douleurs au niveau des genoux, des hanches, des cervicales, des lombaires, des mains, ou des pieds. Le plus souvent il s'agit d'arthrose, la pathologie articulaire la plus répandue dans le monde, responsable de handicaps importants et de nombreuses chirurgies (pose de prothèse).

Encore à ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. On ne guérit pas de l'arthrose. Sa prise en charge est uniquement symptomatique avec comme objectifs de réduire les douleurs et de conserver voire améliorer la fonction de ou des articulations atteintes. A l'heure actuelle, un large panel de traitements allopathiques permet de soulager les douleurs articulaires. Ils sont représentés, pour leur grande majorité, par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et par les antalgiques de différents paliers. Ces traitements symptomatiques ont une efficacité certaine mais ils présentent d'importants effets secondaires indésirables et sont également très mal tolérés par les personnes âgées. La progression des connaissances dans la physiopathologie de l'arthrose et la meilleure compréhension des facteurs participant à son apparition permettra peut-être, avant d'essayer de la traiter, de mieux la prévenir.

Depuis plusieurs années, on assiste à un véritable engouement pour les nouvelles thérapeutiques dites complémentaires, telles que la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, la gemmothérapie, etc. Ou encore pour les médecines dites douces, comme l'acupuncture, la sophrologie, l'ostéopathie, l'hypnose, etc. La progression des connaissances dans ces domaines ainsi qu'une certaine envie de retour à des pratiques traditionnelles permettent aujourd'hui de proposer aux patients des méthodes complémentaires et naturelles dans le soulagement de leurs douleurs articulaires.

Dans ce cadre-là, la phytothérapie représente donc une excellente alternative pour les patients ne souhaitant pas ou ne pouvant plus prendre de traitements allopathiques pour soulager leurs douleurs. La phytothérapie est très ancienne, elle est basée sur une utilisation ancestrale des plantes. De nos jours, de nombreux progrès ont permis d'accroître nos connaissances. D'une part, les nouvelles méthodes d'extractions nous permettent d'identifier et de mieux préserver les molécules actives de chaque plante. Et d'autre part, de nombreuses études mettent en évidence à la fois les propriétés de chacune de ces molécules prises séparément mais aussi des propriétés de la plante dans son ensemble.

La phytothérapie qui est donc une thérapeutique très ancienne, me semble alors aussi être une solution d'avenir. J'ai donc voulu, pour ma thèse d'exercice, choisir un sujet en lien avec la phytothérapie qui donne lieu à une expérimentation. C'est pourquoi j'ai contacté Mr Sonntag avec le souhait de montrer qu'il peut exister un réel intérêt dans le fait de proposer aux patients un mélange hydroalcoolique de quatre plantes pour soulager leurs douleurs articulaires.

Ainsi, ma thèse commence par rappeler les bases anatomo-physiologiques de l'articulation pour ensuite expliquer ce qu'est l'arthrose.

Dans un second temps, mon travail se porte sur la présentation des quatre plantes choisies pour leur efficacité probable dans le soulagement des douleurs articulaires, à savoir : l'harpagophyton, le curcuma, la reine des prés et le cassis.

Enfin, je termine mon travail par la présentation de l'évaluation d'une pratique officinale qui a été menée dans l'officine de Mr Sonntag entre novembre 2018 et novembre 2019. Cette expérimentation pratique avait pour but d'évaluer de manière personnalisée auprès de 40 patients, et à l'aide d'une échelle visuelle analogique, l'efficacité ou non de ces quatre plantes dans le soulagement de leurs douleurs articulaires.

PREMIERE PARTIE : Les douleurs articulaires

I. Rappels anatomo-physiologiques de l'articulation

A. Définition

Le squelette humain est composé au total d'environ 206 os et de plus de 200 articulations. En anatomie, on appelle articulation ou jointure, la zone de jonction entre deux ou plusieurs extrémités osseuses. Une articulation est donc ce qui unit tous les os du squelette humain. Selon son type, elle autorise ou interdit aux éléments qui la constituent de se mouvoir l'un par rapport à l'autre (1)(2).

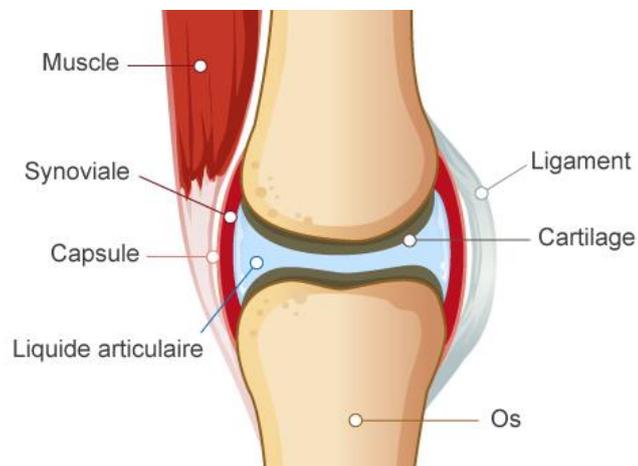


Figure 1 : Schéma d'une articulation normale (diarthrose) (3).

B. Classification des articulations

On peut séparer les articulations du corps humain en trois catégories distinctes, classées en fonction de leur mobilité : (1)(2)

Tableau I - Les trois catégories d'articulations du corps humain classées en fonction de leur mobilité.

Mobilité	Mobile	Semi-mobile	Immobile
Type d'articulation	diarthrose	amphiarthrose	synarthrose
Caractéristique de la Surface articulaire	Liquide synovial	Tissus cartilagineux	Tissus fibreux
Exemples	Coude / genou	Rachis (colonne vertébrale)	Os du crâne

- les **diarthroses** sont des articulations très **mobiles**. Ce sont les articulations les plus retrouvées dans l'organisme. Elles sont aussi appelées "articulations synoviales" car elles sont caractérisées par la présence, à l'intérieur de la capsule, d'une membrane synoviale et du liquide qu'elle sécrète. C'est le cas par exemple du coude et du genou. Ce sont ces articulations que nous verrons plus en détail (1)(2).
- les **amphiarthroses** (ou symphyses) sont des articulations dites **semi-mobiles**. Elles sont aussi appelées "articulations cartilagineuses" car elles sont caractérisées par la présence de cartilage recouvrant les surfaces articulaires, mais aussi par l'absence de membrane synoviale. C'est le cas des articulations du rachis (colonne vertébrale) qui soutiennent notre tête et notre tronc (1)(2).
- les **synarthroses** sont des articulations **immobiles** ou très peu mobiles. Elles sont aussi appelées "articulations fibreuses" car les os sont réunis par un tissu fibreux. Ces articulations sont rugueuses, irrégulières, dentelées, dépourvues de cartilage et de membrane synoviale. On les retrouve au niveau des os du crâne (1)(2).

C. Les diarthroses

1. Généralités

Une diarthrose peut être définie comme un organe. C'est une partie du corps nettement délimitée qui exerce des fonctions particulières. En effet, elle permet aux membres de se mouvoir les uns par rapport aux autres. C'est grâce aux diarthroses que nous pouvons marcher, courir, sauter, danser, manger, travailler, en somme vivre. Sans elles, nous serions des êtres immobiles, tels des arbres. Une diarthrose est donc véritablement l'organe du mouvement. L'ensemble des diarthroses est appelé "le système biomécanique du mouvement". Mais au-delà du mouvement, les diarthroses contribuent aussi à la statique des membres. C'est-à-dire à la stature, au fait de pouvoir se tenir debout par exemple, ou d'immobiliser les membres dans une position donnée.

Les diarthroses ont donc une double fonction : permettre le mouvement (activité de glissement) et maintenir une posture (activité de compression). Elles sont constamment sollicitées (des milliards de fois) dans les gestes de la vie quotidienne et ce, tout au long de notre vie. Leur intégrité apparaît donc primordiale pour conserver une bonne qualité de vie (2).

2. Classification

Selon les surfaces articulaires, on distingue principalement deux types de diarthroses : la sphérique et la condylienne.

La sphérique est celle qui permet l'amplitude de mouvement la plus élevée. Elle est formée de deux segments de sphères, l'une pleine, l'autre creuse, emboîtées l'une dans l'autre. C'est le cas de l'épaule et de la hanche.

La condylienne est formée de deux ellipsoïdes, l'un convexe, l'autre concave, emboîtés l'un dans l'autre. C'est le cas du poignet (1).

3. Anatomie

Une diarthrose est composée de plusieurs éléments que l'on peut séparer en deux catégories : les éléments mous et les éléments durs.

Parmi les éléments mous, on retrouve : la capsule articulaire, le cartilage hyalin, la membrane synoviale (qui sécrète le liquide synovial) et les muscles.

Parmi les éléments durs, on retrouve : les extrémités osseuses, les ligaments et les tendons.

Chacun de ces éléments remplit un rôle bien précis et permet à l'ensemble de fonctionner harmonieusement pour permettre les mouvements, sans frottement et sans douleur (2).

- **la capsule articulaire** : enveloppe fibreuse et souple qui entoure l'articulation et délimite la cavité articulaire. Elle est composée de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs, et de cellules (2).
- **le cartilage** : Pièce maîtresse de l'articulation. Le cartilage coiffe les extrémités osseuses et baigne dans la synovie. Avec le soutien de la membrane synoviale, il protège l'extrémité des os et facilite leurs mouvements. Il doit être à la fois rigide et déformable pour jouer son rôle d'amortisseur en absorbant les chocs. Son épaisseur varie proportionnellement aux pressions qu'il subit. Sa structure, constituée de collagène et d'eau (70%), lui permet de fonctionner comme une sorte "d'éponge" avec le liquide synovial. Il est aussi constitué de chondrocytes qui sont les cellules chargées de régénérer en permanence ce cartilage (2).
- **la membrane synoviale** : membrane fine tapissant l'intérieur de la capsule. Elle sécrète le liquide synovial (ou synovie) qui s'accumule dans la cavité articulaire. La synovie joue le rôle de lubrifiant en facilitant la glisse des surfaces osseuses entre elles et en limitant les frottements. En effet, en synthétisant de l'acide hyaluronique, la membrane synoviale réduit le coefficient de friction existant lors du mouvement d'une articulation. Elle agit aussi comme un filtre en se débarrassant des déchets présents dans la synovie et en apportant les nutriments nécessaires au cartilage. La membrane synoviale est essentielle à la protection et au maintien de l'intégrité du cartilage articulaire (2).

- **les muscles** : ils relient la capsule aux os à l'aide de leurs tendons. Lorsque le muscle se contracte, les tendons prolongent la contraction aux os et permettent de les animer (2).
- **les ligaments** : câbles durs, extrêmement solides mais souples. Ils stabilisent, renforcent et évitent les mouvements extrêmes d'une articulation en attachant entre elles les deux extrémités articulaires. Ils peuvent être à l'intérieur ou à l'extérieur de la cavité articulaire (2).
- **les tendons** : cordes flexibles, très résistantes aux tractions car ils sont constitués de fibres de collagène et de fibres d'élastine. Ils relient les muscles aux os (2).
- **les extrémités osseuses** : coiffées intimement et solidement par le cartilage articulaire. Ces zones sont appelées "os sous-chondral", "chondral" signifiant "cartilage". Littéralement, il s'agit des os sous le cartilage (2).

4. Vascularisation

Comme tout organe, les articulations ont à la fois besoin de se nourrir et d'éliminer leurs déchets. C'est pourquoi, les articulations reçoivent du sang provenant de l'axe vasculaire à proximité. Ainsi, les os, les muscles, la capsule, la membrane synoviale, les ligaments et les tendons, tous sont vascularisés, excepté le cartilage. En effet, le cartilage est avasculaire ! Aucun vaisseau sanguin ne vient l'irriguer du fait de la présence d'une substance qui empêche leur formation. Les seuls apports énergétiques du cartilage sont assurés par la circulation sanguine de la membrane synoviale. Le glucose et les nutriments parviennent alors au cartilage par l'intermédiaire du liquide synovial. Cela étant, le cartilage se répare tout de même beaucoup plus difficilement et plus lentement que les autres tissus de l'organisme. Et bien qu'il se répare, il ne retrouvera jamais ses propriétés initiales. Avec le temps, le cartilage sera de moins en moins de bonne qualité (2)(4).

5. Le cartilage articulaire "normal" de l'adulte

a. Aspect

A l'œil nu, le cartilage articulaire normal de l'adulte apparaît comme un tissu blanc nacré, avec une surface lisse, brillante et translucide (d'où son nom de cartilage hyalin). Bien qu'il soit ferme, le cartilage est légèrement dépressible à la palpation. Son épaisseur varie d'une articulation à l'autre. Elle est maximale au niveau des articulations des membres inférieurs car les charges à supporter sont les plus élevées. Le cartilage le plus épais étant celui de l'articulation fémoro-patellaire (au niveau du genou). De plus, l'épaisseur du cartilage varie également dans une même articulation. En fonction de la répartition des charges sur cette articulation, il est plus ou moins épais (2)(5).

b. Composition

Au microscope, on observe un cartilage sans vaisseaux sanguins et dénué de nerfs. C'est un tissu avasculaire et aneural. Le cartilage est nourri par le biais du liquide synovial qui s'imbibe dans le cartilage mais aussi par le biais de l'os sous chondral (pour les couches profondes du cartilage). Il s'agit d'un tissu conjonctif souple et quiescent. En effet, très peu de différenciation cellulaire est observée. Les protéoglycanes (=PG) se renouvellent très lentement (de 7 à 200 jours) et le collagène, lui, ne se renouvelle quasiment pas tout au long de la vie (2)(5).

Les chondrocytes :

Le cartilage est composé d'un seul type cellulaire : les chondrocytes. Celles-ci représentent 1 à 10% du volume sec total du cartilage. Leur densité varie en fonction du type d'articulation, de la zone où ils se trouvent et de l'âge de la personne. Ces cellules sont hautement spécialisées, de formes arrondies et de diamètre compris entre 30 et 40 μm . Elles sont anaérobiques, logées dans ce qu'on appelle des chondroplastes et disposées plus ou moins en colonnes perpendiculairement à la surface (5).

Lors de la croissance du cartilage, la chondrocyte est le siège d'un processus de maturation cellulaire actif et complexe qui aboutit *in fine* à l'ossification endochondrale. Chez l'adulte (à partir d'un âge non défini), ce processus est extrêmement ralenti. Cela permet de garder intactes la présence et l'épaisseur du cartilage articulaire. Les chondrocytes ont longtemps été considérées comme étant peu actifs. Or ces cellules ont de grandes capacités métaboliques se manifestant principalement dans des conditions pathologiques. En effet, elles possèdent le matériel génétique leurs permettant d'élaborer la matrice extracellulaire (=MEC) et de la renouveler. Puis elles possèdent également le matériel génétique pour la synthèse d'enzymes responsables de la dégradation de la matrice : les collagénases et les protéases. Ainsi, les chondrocytes assurent le maintien de l'intégrité du tissu cartilagineux (=homéostasie) (5).

Cet équilibre entre synthèse et dégradation est assuré par de nombreux facteurs : des contraintes mécaniques, mais aussi par différentes substances qui transmettent des informations entre les cellules : les cytokines (IL1 et TNF-alpha) et les facteurs de croissance (TGF, FGF, IGF). Ces substances sont de véritables messagers chimiques. En réponse à ces messagers ou à des facteurs mécaniques, les chondrocytes modifient la composition de la MEC en synthétisant plus ou moins : des protéines matricielles (collagènes, PG, glycoprotéines de structure); des protéases (métalloprotéases, agrécanases, cathepsines); des inhibiteurs de protéases (inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases, activateur du plasminogène) (5)(6).

A titre d'exemple, lors de l'immobilisation d'une articulation dans un plâtre, les chondrocytes diminuent la concentration en PG de la MEC. Ce qui a pour conséquence un affaiblissement et amincissement du cartilage. Tandis que lors de la reprise des mouvements de l'articulation, la concentration en PG redevient normale et le cartilage retrouve ses propriétés (4).

La matrice extracellulaire (=MEC) :

Elle est constituée majoritairement d'eau (65 à 80%). Comparable à un gel, la MEC est renforcée par un réseau de fibres de collagènes principalement de type 2 formant une véritable armature élastique. Dans ce réseau de fibres de collagène, on y retrouve piégées des molécules de grande taille, les agrégats de PG, semblables à des petits ressorts. Cette organisation complexe de la MEC donne au cartilage ses propriétés biomécaniques (5).

Les protéoglycanes (=PG) sont des molécules constituées d'une protéine axiale sur laquelle viennent se greffer des molécules de glycosaminoglycanes (=GAG) représentées par de longues chaînes de chondroïtine-sulfates ou de kératane-sulfates. Ces monomères, appelés agrécans, se branchent ensuite sur une longue chaîne d'acide hyaluronique et forment ainsi des polymères de PG. Les GAG ont en leur surface des charges négatives qui leur permettent d'attirer les cations (largement présents dans la MEC) et donc de se gonfler d'eau (comme une éponge). Grâce à cette eau absorbée, le cartilage est hydraté et les PG exercent une forte pression sur le réseau de collagène et le maintiennent tendu. Le réseau de collagène, lui, empêche les PG de gonfler indéfiniment (limitation à 20% de leur capacité). La grande taille des agrégats de PG assure leur maintien au sein des fibres de collagène II. PG et collagène agissent donc l'un sur l'autre et permettent de maintenir une bonne élasticité et une bonne compressibilité au sein du cartilage (2)(6).

Les fibres de collagène de type II sont caractéristiques mais non spécifiques du cartilage.

Elles représentent 25% du poids sec du cartilage et 95% des collagènes du cartilage. Les autres 5% correspondent aux collagènes dits "mineurs" et regroupent des collagènes de type IX et XI. Le rôle de ces fibres de collagènes "mineurs" reste encore mal connu mais il semblerait qu'elles soient capitales dans le maintien de la structure entre les collagènes II et les PG ainsi que dans la limitation de la croissance du collagène II (2).

La MEC est aussi composée de nombreuses autres protéines regroupées sous le terme de « **glycoprotéines et protéines non collagéniques** ». Celles-ci ont un rôle encore mal connu mais on peut supposer qu'il est principalement architectural. Elles permettraient de maintenir la structure tridimensionnelle de la MEC en reliant les molécules entre elles. On y retrouve entre autres la chondroadhérine, la fibromoduline, la fibronectine, la ténascine (5).

c. Histologie

Le cartilage articulaire peut être divisé en 4 couches distinctes. Elles diffèrent entre elles selon des critères biochimique (teneur en PG), anatomique (disposition des fibres de collagènes) et cellulaire (forme et nombre des chondrocytes).

De la surface à l'os sous-chondral, on distingue :

La couche en surface ou la **couche superficielle**. Elle représente environ 3% de l'épaisseur totale du cartilage. C'est la couche qui contient le plus de chondrocytes (qui sont petites et plates). Cette couche est riche en fibronectine et pauvre en PG. Elle porte aussi le nom de couche tangentielle car les fibres de collagènes sont parallèles à la surface. Cette disposition du réseau de fibres de collagènes donne une résistance aux forces de tensions. Par ailleurs, il existe une zone acellulaire appelée *lamina splendenda* qui recouvre cette couche superficielle. Elle protège le cartilage (vis-à-vis des radicaux libres notamment) en agrippant des macromolécules présentes dans le liquide synovial (l'acide hyaluronique, la lubricine et certains phospholipides) (4)(5).

La couche moyenne ou la **couche transitionnelle**. Elle représente 40 à 45% de l'épaisseur du cartilage. Les chondrocytes y sont grosses et sphériques. Les fibres de collagènes n'ont pas d'orientation particulière (5).

La **couche profonde** ou la couche radiale. Elle représente aussi 40 à 45% de l'épaisseur du cartilage. Les fibres de collagènes sont perpendiculaires à la surface ; autour d'elles on retrouve des chondrocytes disposées en colonne. Cette couche est riche en PG (5).

La **couche calcifiée**. Elle représente 5 à 10% de l'épaisseur du cartilage. C'est la couche en contact avec l'os sous-chondral. Elle est riche en PG et en calcium. Les fibres de collagènes ont une orientation radiaire. Une démarcation basophile et ondulée (= *tidemark*) sépare la couche calcifiée de la zone profonde et empêche les vaisseaux de l'os sous-chondral de pénétrer le cartilage tout en laissant passer certains constituants (5).

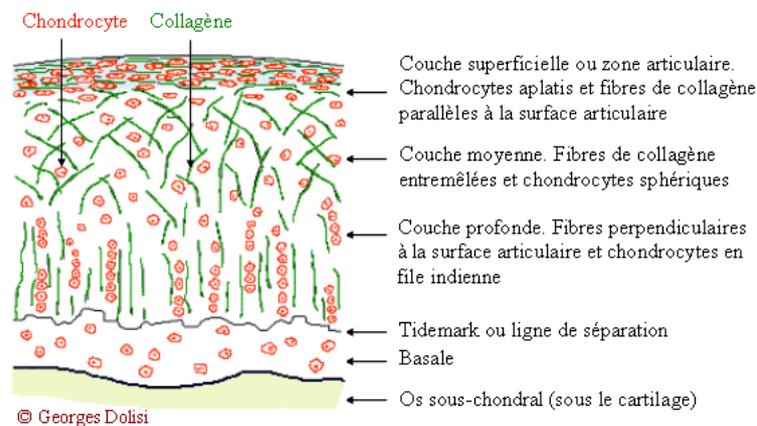


Figure 2 : Structure microscopique d'une coupe transversale de cartilage articulaire (7).

d. Propriétés générales

Résistance à la compression

Le rôle principal du cartilage articulaire est d'amortir les chocs. Sa composition et son architecture complexe en "matelas à ressorts" formée par le réseau de fibres de collagène de type II lui permettent d'absorber les forces de compression et les chocs auxquels il est soumis lors de la mise en charge ou lors du mouvement d'une articulation (2).

Lubrifiant

En association avec le liquide synovial, le cartilage offre aux extrémités osseuses une surface de glissement. Ce glissement se fait grâce à l'acide hyaluronique qui forme un film à la surface du cartilage offrant un coefficient de friction extrêmement faible (c'est-à-dire sans frottement) lors du mouvement de l'articulation (5).

Elasticité

Cette élasticité est possible grâce au caractère hydrophile des PG qui permet aux molécules d'eau de circuler au cours des pressions exercées sur le cartilage. Le cartilage fonctionne un peu comme une éponge. En effet, lors de la mise en contrainte d'une articulation, les molécules d'eau retenues par les PG sont libérées, le cartilage se déforme. A la fin du mouvement, la force de pression exercée sur le cartilage diminue. Les molécules d'eau sont réabsorbées par les PG et le cartilage retrouve sa forme d'origine. Par ailleurs, la déformabilité du cartilage participe à la stabilité de l'articulation. Cela lui permet de répartir les charges et d'augmenter la congruence des surfaces articulaires. L'os sous-chondral joue aussi un rôle important dans la résistance et la déformabilité du cartilage (2)(5).

II. L'arthrose

A. Définitions

L'arthrose vient du grec ancien *arthron* signifiant "articulation". Associé au suffixe "ose", l'arthrose désigne un ensemble de maladies qui touche les articulations. Elle est aussi appelée arthropathie chronique dégénérative. C'est une affection caractérisée par une détérioration lente et progressive du cartilage articulaire. On parle de dégénérescence du cartilage articulaire, c'est-à-dire de la destruction (chondrolyse) du cartilage sans qu'il n'y ait d'infection ou d'inflammation particulière. Cette destruction est en général très lente (des dizaines d'années) mais elle peut être plus rapide (un ou deux ans). Pour tenter d'englober toutes les facettes de cette maladie, une définition a été proposée par l'Organisation mondiale de la santé (=OMS) :

"L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être provoqué par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques ou traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation diarthroïdale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral associée à la formation d'ostéophytes (becs de perroquets) et de géodes. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale » (8).

B. Epidémiologie et conséquences socio-économiques

1. Epidémiologie

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue dans le monde. Dans les pays développés, elle est la principale cause de morbidité et elle apparaît comme la deuxième cause d'invalidité après les maladies cardiovasculaires. Chez les plus de 60 ans, l'arthrose touche environ 10% des hommes et 18% des femmes. En France, l'arthrose concerne 17% de sa population, soit entre 9 et 10 millions de personnes, dont près de la moitié est symptomatique. Parmi ces 10 millions de français, 80% ont plus de 50 ans, et cette proportion tend à augmenter du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'espérance de vie, de la croissance de l'obésité et de l'absence de traitement spécifique. En effet, bien qu'elle ne concerne pas exclusivement les personnes âgées, la fréquence de l'arthrose augmente avec l'âge. Elle touche 65% des plus de 65 ans et 80% des plus de 80 ans alors que seulement 3% des moins de 45 ans sont atteints (9)(10).

Par ailleurs, l'arthrose ne touche pas les hommes et les femmes de la même manière. Après 50 ans, il y a deux fois plus de femmes qui sont atteintes d'arthrose que les hommes. Cela serait lié à la ménopause (9)(11).

La fréquence de l'arthrose varie aussi en fonction de la localisation :

- L'arthrose de la colonne vertébrale, bien qu'elle soit le plus souvent silencieuse, est l'atteinte la plus fréquente chez les 65 à 75 ans dont 70 à 75% seraient atteints.
- L'arthrose des doigts est la deuxième localisation la plus fréquente. Elle se traduit par des déformations irréversibles.
- Les arthroses du genou et de la hanche sont les plus invalidantes. Celle du genou touche 30% des personnes âgées de 65 à 75 ans tandis que celle de la hanche en touche 10% (10).

Les données épidémiologiques de l'arthrose varient selon les études. En effet, l'incidence et la prévalence de l'arthrose n'évoluent pas de la même manière cliniquement et radiologiquement. Ainsi il existe une différence significative entre la population atteinte d'arthrose symptomatique (clinique) et la population atteinte d'arthrose radiologique (sans symptômes) que ce soit pour la gonarthrose, la coxarthrose ou l'arthrose digitale (11).

2. Conséquences socio-économiques

L'arthrose représente le premier motif de consultation auprès du médecin généraliste. En France, selon une étude publiée en 1993, basée sur l'évaluation des coûts socio-économiques de l'arthrose, les dépenses directes (consultations, prescriptions médicamenteuses, examens radiologiques, hospitalisations) et indirectes (arrêts de travail) liées à la maladie étaient estimées à près d'1 milliard d'euros. Toujours en France, selon l'étude "COART" de 2003, qui évalue l'impact économique de l'arthrose (selon la même méthodologie que l'étude publiée en 1993), les dépenses directes représentaient plus de 1,6 milliard d'euros, soit 1,7% des dépenses de l'assurance maladie. En l'espace de 9 ans, il y eu une forte augmentation (+156%) des dépenses liées à l'arthrose. Cette progression s'explique déjà par l'augmentation de l'incidence et la prévalence de l'arthrose, mais également par la hausse du nombre de patients traités (+54%) et à moindre mesure par la hausse des dépenses annuelles par patient traité (+2,5%) (9)(12).

C. Physiopathologie

1. Lien entre vieillissement et arthrose

Avec l'âge, la composition cellulaire et physico-chimique ainsi que les propriétés du cartilage sont modifiées. En effet, on observe une diminution du nombre et de l'activité des chondrocytes, mais également une altération qualitative et quantitative de la matrice cartilagineuse avec les fibres de collagènes qui se désorganisent et se fragilisent, et les PG qui deviennent moins hydrophiles. De plus, le cartilage du sujet âgé est caractérisé par l'accumulation dans sa MEC de ce qu'on appelle les AGE (=Advanced Glycation and Products). Ces AGE sont en fait des protéines ayant subi une glycosylation spontanée non enzymatique. Elles modifient la structure du cartilage vieillissant et seraient capables de

déclencher la synthèse d'enzymes impliquées dans la dégradation du cartilage au cours de l'arthrose. Macroscopiquement, le cartilage prend un aspect jaunâtre, son épaisseur diminue légèrement, tout comme sa capacité à se déformer, le rendant plus rigide et plus à même de se fissurer. Ces modifications biochimiques liées au vieillissement fragilisent le cartilage et favoriseraient donc l'apparition de l'arthrose (13)(14).

Cependant, les caractéristiques du cartilage sénescence ne ressemblent pas à celles du cartilage arthrosique. Encore aujourd'hui, on ne comprend que partiellement ce qui fait le lien entre le vieillissement et l'arthrose. En conclusion, le vieillissement joue bien évidemment un rôle dans l'apparition de l'arthrose étant donné qu'il fragilise le cartilage et le rend moins apte à résister aux agressions. Cependant, il n'est pas primordial, il ne déclenche pas la maladie. L'arthrose est une maladie à part entière et non la conséquence inévitable du vieillissement. Le principal élément qui va déclencher le processus arthrosique est l'excès de pression, aussi appelé stress mécanique (ou hyperpression) (13).

2. Le cartilage arthrosique

Le cartilage est le principal tissu cible de l'arthrose. Macroscopiquement, le cartilage devient brunâtre et s'amincit significativement au niveau de certaines zones des articulations, laissant entrevoir l'os sous chondral. Histologiquement, le cartilage est chamboulé, il devient fibrillaire et se fissure (4).

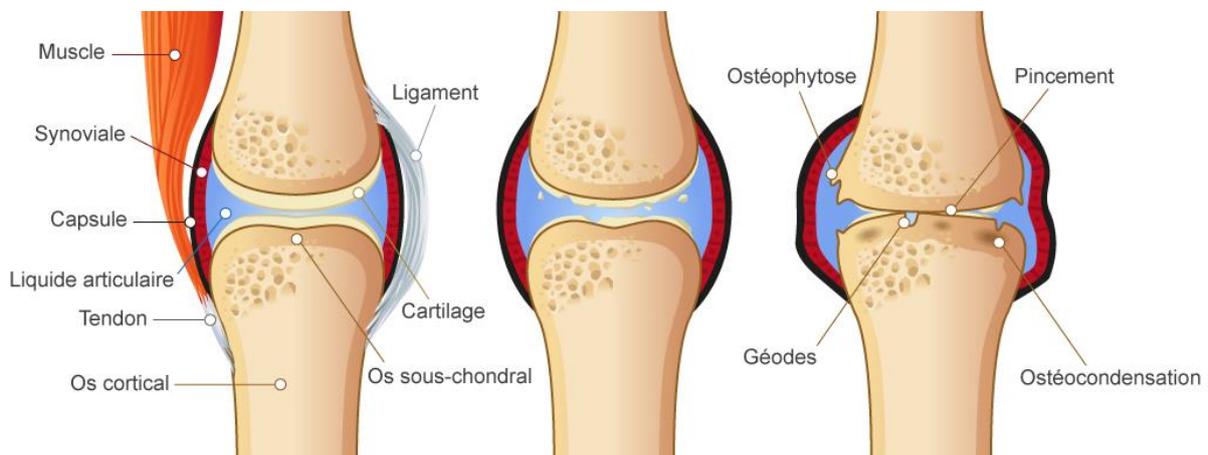


Figure 3 : schéma représentant l'évolution d'une articulation arthrosique dans le temps (3).

Les chondrocytes sont moins nombreuses et changent de comportement. On assiste alors à un déséquilibre entre synthèse et dégradation des composants de la matrice cartilagineuse aboutissant à des modifications qualitative et quantitative du cartilage. Il perd ses propriétés d'amortisseur, d'élasticité et devient moins résistant aux forces auxquelles il est soumis (4).

D'après la classification française de Béguin et Locker (4), le cartilage arthrosique passe par 4 stades de gravité croissante :

Stade I

Le premier stade est appelé stade d'œdème cartilagineux. Sous l'effet d'une hyperpression, le cartilage tente de se réparer. Les chondrocytes deviennent hyperactives et prolifèrent abondamment. Ils sécrètent alors des facteurs de croissance ($TGF\beta = transforming\ growth\ factor$, $IGF1 = insulin\ growth\ factor$) ou des cytokines anti-inflammatoires. Cela engendre une synthèse excessive de produits de la MEC : collagène et PG, et d'enzymes de dégradation (collagénases et stromélysine). C'est ce qu'on appelle la réponse anabolique. A ce stade, les chondrocytes sont maintenues à l'état différencié grâce au *Bone Morphogenic Protein* (=BMP) (14).

Néanmoins, la présence en excès de PG entraîne une hyperhydratation néfaste du cartilage aboutissant à la déstructuration du réseau de collagènes de type II qui sont déviés et dissociés. Le cartilage est alors ramolli. C'est le stade de la chondromalacie (cartilage mou).

De plus, la synthèse devient défailante. Les PG sont de plus petites tailles (caractéristique du cartilage arthrosique) et le néocollagène de type I synthétisé est de moins bonne qualité. Tout cela contribue à la baisse des propriétés biomécaniques du cartilage. L'équilibre entre synthèse et dégradation de la MEC est maintenu mais avec un *turn over* beaucoup plus élevé que la normale. Avec le temps, la tentative de réparation du tissu cartilagineux devient inefficace et insuffisante, les chondrocytes s'épuisent, dégénèrent et se nécrosent (4)(6).

Stade II

Le stade II est caractérisé par la formation de microfissures (ou fissures superficielles) à la surface du cartilage. Le cartilage prend un aspect fibrillaire et pelucheux. Globalement, ce stade est caractérisé par l'installation d'une phase plus durable du déséquilibre entre synthèse et dégradation par les chondrocytes. On assiste à une baisse de synthèse de collagène et de PG tandis que les produits cataboliques continuent d'être synthétisés. Plus précisément, les chondrocytes deviennent hypertrophiques, se multiplient, forment des grappes et changent de comportement. Ces chondrocytes anormales vont, en plus de produire une MEC anormale, entraîner sa forte dégradation. Tout cela va aboutir à la déstructuration et à la destruction du cartilage (4).

On assiste alors à 3 phénomènes simultanés :

- 1) **L'hypercatabolisme** (ou réponse catabolique) des chondrocytes mais également des synoviocytes et des cellules de l'os sous chondral : (6)

Ces cellules augmentent leurs sécrétions d'enzymes protéolytiques et de cytokines pro-inflammatoires. Ces substances sont responsables de la destruction matricielle. Parmi les enzymes protéolytiques, on retrouve principalement les métalloprotéases matricielles (=MMP). Celles-ci dégradent le collagène et les protéines non collagéniques (6).

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, celle retrouvée principalement au cours de l'arthrose est l'interleukine-1 β (=IL1 β). Elle a plusieurs actions :

- Elle inhibe la synthèse du collagène de type II et des PG.
- Elle augmente l'expression des MMP et des agrécanases.

- En augmentant l'expression de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase-2, elle induit la production de prostaglandines pro-inflammatoires, dont notamment la prostaglandine E2 (=PGE2). La PGE2 baisse la multiplication des chondrocytes et peut même provoquer leur apoptose.
- Elle augmente la production du monoxyde d'azote (=NO) (14).

Le *tumor necrosis factor- α* (=TNF- α) est aussi une cytokine jouant un rôle clé au cours de l'arthrose. Elle agit en synergie avec l'IL1 β (14).

Par ailleurs, au cours de l'arthrose, les chondrocytes libèrent également en excès du NO. Le NO inhibe la synthèse des PG et du collagène de type II et stimule l'action des MMP. Il intervient donc lui aussi dans la genèse de l'arthrose (14).

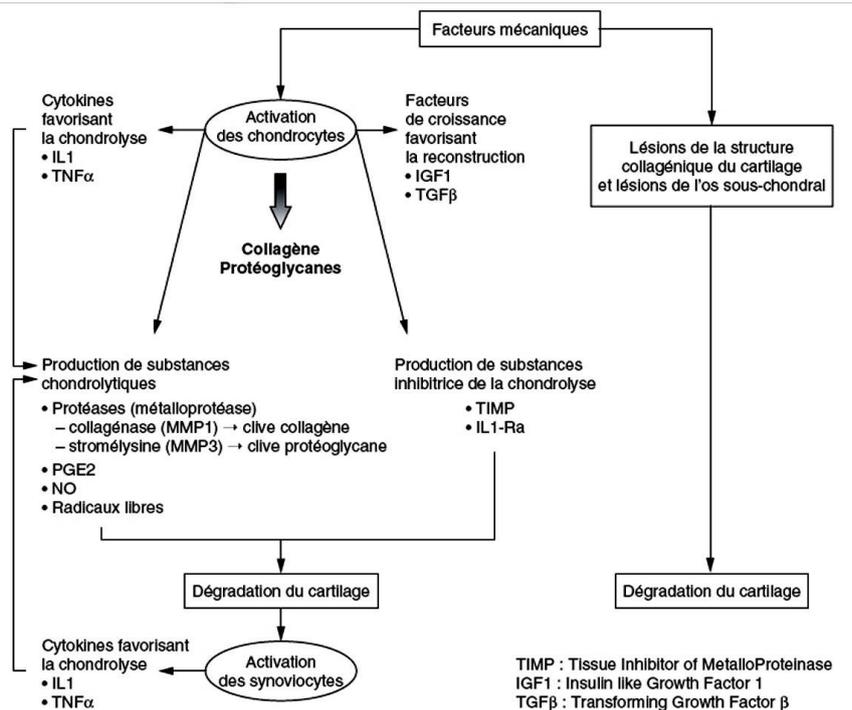


Figure 4 : Mécanismes pathogéniques de l'arthrose (13).

- 2) **La sidération** : Il s'agit de l'arrêt des fonctions anaboliques des chondrocytes sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine-1 β et le tumor necrosis factor- α (TNF- α) (6).
- 3) **La "transdifférenciation"** des chondrocytes : le phénotype chondrocytaire est modifié c'est-à-dire que la chondrocyte (cellule déjà différenciée) perd ses caractères normaux et en acquiert de nouveaux. Celle-ci prend alors des formes variées :
 - o Certaines se différencient en fibrochondrocytes (semblables à des fibroblastes). Celle-ci produisent en excès de la fibronectine et des collagènes fibrillaires de type I, III et VI (normalement absents du cartilage "normal") au dépend du collagène de type II (14).

- D'autres subissent une différenciation hypertrophique (chondrocytes hyperdifférenciés). Cela entraîne la diminution de la production de collagène de type II et d'agrécans, l'augmentation à la fois de l'expression de collagène de type X, de métalloprotéinase-13 (MMP-13) et de la production de petits PG, et aussi l'apparition de calcification. De plus, ces cellules voient leur cycle de maturation nettement accéléré, aboutissant parfois à leur mort cellulaire par apoptose ou nécrose (14).

Stade III

Le stade III du cartilage arthrosique est caractérisé par la progression des fissures qui gagnent alors la couche profonde et la couche calcifiée jusqu'à l'os sous-chondral. La mise à nu de l'os sous-chondral n'est pas encore observée (3).

Stade IV

Le dernier stade correspond à la disparition complète du cartilage aboutissant à la mise à nu de l'os sous-chondral qui apparaît brun et sombre. En général, il coexiste, au sein d'une même articulation, différents stades évolutifs du cartilage arthrosique. On peut observer une mise à nu de l'os sous-chondral isolée dans un cartilage normal ou proche des stades II et III (5).

Toutes ces modifications cellulaires et moléculaires ont longtemps été considérées comme étant indépendantes du reste de l'articulation. Cependant, la recherche actuelle montre qu'elles sont intimement liées aux structures avoisinantes, à savoir le tissu synovial et l'os sous chondral (15).

3. L'os sous-chondral

Grâce au développement de l'imagerie, les modifications structurales de l'os sous-chondral sont à l'heure actuelle bien connues et permettent le diagnostic radiologique de l'arthrose.

Parmi elles, on retrouve principalement l'ostéophytose, c'est-à-dire la formation d'ostéophytes qui sont des proliférations osseuses ou excroissances osseuses plus communément appelées "becs de perroquets" se formant à la surface de l'os, sous le cartilage. Il s'agit en fait d'une tentative de réparation aberrante de l'os sous-chondral. Ce sont ces ostéophytes qui sont à l'origine des douleurs réveillées par les mouvements. En plus de la formation d'ostéophytes, l'atteinte de l'os sous-chondral se manifeste par une ostéosclérose caractérisée par une densification anormale de l'os sous-chondral au niveau des extrémités osseuses. Microscopiquement, il existe un remodelage osseux avec une modification des activités métaboliques des ostéoblastes. Cela engendre un accroissement de la rigidité sous-chondrale et diminue par conséquent sa capacité d'absorption des chocs. Enfin, on observe la présence de géodes qui sont des cavités osseuses creusées dans l'os sous-chondral (6)(15).

Les progrès accomplis dans la connaissance de l'arthrose ont permis d'établir une participation active de l'os dans l'apparition et/ou l'évolution de la maladie. Non plus considérée comme une conséquence de l'arthrose, l'atteinte de l'os sous-chondral fait en fait partie intégrante du processus arthrosique.

En plus de son rôle important d'amortisseur, l'os sous-chondral intervient dans le métabolisme du cartilage et dans le maintien de son intégrité grâce à sa riche vascularisation et son contact direct avec la couche profonde du cartilage. En effet, il peut être observé au niveau de l'os sous-chondral arthrosique, une augmentation des phénomènes de thrombose et d'ischémie régionale. L'existence d'une athérosclérose et également d'une néo-angiogenèse à la jonction du cartilage et de l'os sous-chondral, montre que la vascularisation de l'os sous-chondral est un élément important dans la physiopathologie de l'arthrose (6)(15).

Par ailleurs, il existe également un dialogue biochimique permanent entre l'os sous-chondral, le cartilage et la synoviale. Ce dialogue est permis principalement par le biais des ostéoblastes. Selon le stress mécanique imposé à l'articulation, ces ostéoblastes synthétisent notamment des molécules pro-dégradatives (MMP-1, MMP-13, la PGE2 et l'IL-6) dégradant à la fois l'os et le cartilage. Le dialogue se fait aussi par l'intermédiaire des molécules pro-inflammatoires et des facteurs de croissances (IGF-1, TGF- β) sécrétés eux aussi par les ostéoblastes. Les facteurs de croissance seraient d'ailleurs responsables de la formation des ostéophytes. A l'inverse, et toujours selon le stress mécanique, la chondrocyte et les cellules de la synoviale sécrètent l'interleukine 1, un facteur de résorption osseuse qui active l'ostéoclaste et accélère la dégradation osseuse sous-chondrale, favorisant ainsi la formation de géodes. L'os sous-chondral intervient donc largement dans la physiopathologie de l'arthrose et est devenu un axe très prometteur dans la recherche sur l'arthrose (15).

4. Le tissu synovial

Lors du processus arthrosique, une inflammation de la membrane synoviale (=synovite) est souvent observée. D'après des études arthroscopiques, une synovite serait présente dans plus d'un cas d'arthrose sur deux dans l'articulation symptomatique. Cette inflammation peut ensuite se traduire par un épanchement synovial, c'est-à-dire par une production trop abondante de liquide synovial. Attention, la synovite observée dans l'arthrose n'est pas la même que celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde. Son rôle dans le processus arthrosique ne doit pas être négligé pour autant (15).

Après le cartilage et l'os sous-chondral, le tissu synovial participe largement à la production d'agents intervenants dans la physiopathologie de l'arthrose, notamment dans l'inflammation et la dégradation des tissus articulaires. Dans le processus arthrosique, l'analyse histologique de la synoviale met en évidence un phénomène d'hyperplasie. On observe la présence de cellules inflammatoires, lymphocytes T, B et macrophages mais aussi la présence d'une néo-angiogenèse et des dépôts de fibrine. Ce phénomène d'hyperplasie est provoqué par les produits de dégradation du cartilage, sources d'auto-antigènes, qui activent les cellules résidentes de la synoviale. En réponse à cette activation, ces cellules synthétisent des médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, NO, PGE2) et pro-angiogéniques (VEGF). Ces médiateurs participent à leur tour à l'activation de la synoviale et de ses cellules mais aussi des chondrocytes pour aboutir à la dégradation de la matrice cartilagineuse. L'inflammation synoviale participe donc, dès le début, à la dégradation cartilagineuse dans l'arthrose alors qu'elle est elle-même déclenchée par les produits de dégradation du cartilage. C'est un cercle non vertueux aboutissant à la dégradation des tissus articulaires (15).

A titre d'exemple et pour illustrer le rôle de la synoviale, une équipe hollandaise a montré qu'en retirant les macrophages de la synoviale dans un modèle d'arthrose murine, le nombre de métalloprotéases a diminué, amoindrissant ainsi la dégradation du cartilage (16).

5. Les ligaments, tendons et muscles

Les ligaments, les tendons ou les muscles interviennent dans le processus arthrosique quand ils sont responsables d'une instabilité articulaire. Cette instabilité articulaire apparaît, le plus souvent, lorsqu'ils subissent un traumatisme. Elle représente un facteur de risque important dans le développement d'une arthrose secondaire. Des anomalies morphologiques peuvent aussi être un facteur de risque important dans la progression d'une arthrose. C'est le cas pour la gonarthrose où le mal-alignement des membres inférieurs constitue un facteur de risque de progression de celle-ci. Mais au-delà des traumatismes et des anomalies morphologiques, des études montrent que la surcharge pondérale ou la force musculaire (notamment celle du quadriceps) représentent aussi des facteurs de risque important dans l'installation d'une instabilité au niveau de l'articulation du genou et donc dans la progression d'une gonarthrose (15).

D. Clinique

La douleur est le maître symptôme de l'arthrose. En effet, elle est le principal motif de consultation médicale chez les personnes âgées. Associés à cette douleur, on retrouve aussi fréquemment l'enraidissement (déraillement matinal ou après un repos prolongé), la déformation articulaire (ostéophytes, remodelage osseux, géodes) et le gonflement articulaire (épanchement synovial). Tout cela provoque chez le patient une gêne fonctionnelle qui se traduit par une limitation de la mobilité de l'articulation arthrosique. Elle varie selon l'activité du patient et l'articulation touchée. Ainsi, un pianiste sera plus gêné par une arthrose des mains que par une arthrose des genoux par exemple (4).

Pour être plus précis, la douleur liée à l'arthrose est en général une douleur de nociception (et non pas une douleur neurogène ou psychogène). Elle peut être classée en deux catégories : les douleurs mécaniques et les douleurs inflammatoires (12).

Les douleurs mécaniques sont déclenchées et augmentées à chaque fois que l'articulation arthrosique est sollicitée puis elles sont soulagées à sa mise au repos. En général, elles s'intensifient au cours de la journée pour devenir maximales le soir. Ainsi elles peuvent gêner l'endormissement mais ne réveillent pas le malade endormi. Parfois, il existe aussi une raideur matinale mais n'excédant pas 15 min (17).

Les douleurs inflammatoires se manifestent brutalement par des phases d'aggravations, appelées poussées inflammatoires. Contrairement aux douleurs mécaniques, elles sont aggravées par l'inactivité de l'articulation arthrosique et soulagées à sa mise en activité. Elles peuvent être nocturnes et réveiller le patient endormi. Elles sont caractérisées par une raideur matinale importante (supérieure à 15 min) et par la présence d'un épanchement synovial avec des signes inflammatoires (rougeur, chaleur, œdème, douleur).

Dans la plupart des cas, les patients atteints d'arthrose souffrent de douleurs mécaniques chroniques émaillées de poussées inflammatoires aiguës (4)(17).

L'intensité d'une douleur arthrosique est une notion très subjective et peut être influencée par de multiples facteurs (état général, activités physiques et professionnelles, humeur). C'est pourquoi, l'évaluation de la douleur se fait le plus souvent à l'aide d'outils d'auto-évaluation visuels, que le patient remplit lui-même, ou à l'aide d'outils d'auto-évaluation verbaux. Il en existe plusieurs types mais le plus connu est l'échelle visuelle analogique où le patient attribue une note à sa douleur ressentie de 0 à 10, 0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable. Par ailleurs, l'intensité de la douleur peut aussi être appréciée indirectement par la quantité des antalgiques et anti-inflammatoires que prend le malade pour être soulagé (12).

E. Diagnostic

1. Diagnostic clinique

En règle générale, le diagnostic de l'arthrose passe par un examen clinique. Le plus simplement, le diagnostic repose tout d'abord sur un interrogatoire du patient pour déterminer le type et l'intensité des douleurs mécaniques et de la gêne ressentie à son ou ses articulations. Dans cette situation, c'est en général la douleur qui constitue le signal d'alarme poussant les patients à consulter. Le problème est que ces symptômes ne sont présents que lorsque la maladie est déjà bien avancée et probablement irréversible (12).

2. Diagnostic radiologique

Après l'examen clinique, le diagnostic est ensuite confirmé par une radiologie standard montrant des signes caractéristiques de l'arthrose :

- pincement de l'interligne articulaire.
- présence d'ostéophyte (ostéophytose).
- condensation de l'os sous-chondral dans les zones subissant de forte pression (ostéocondensation).
- présence de géodes (12)(13).

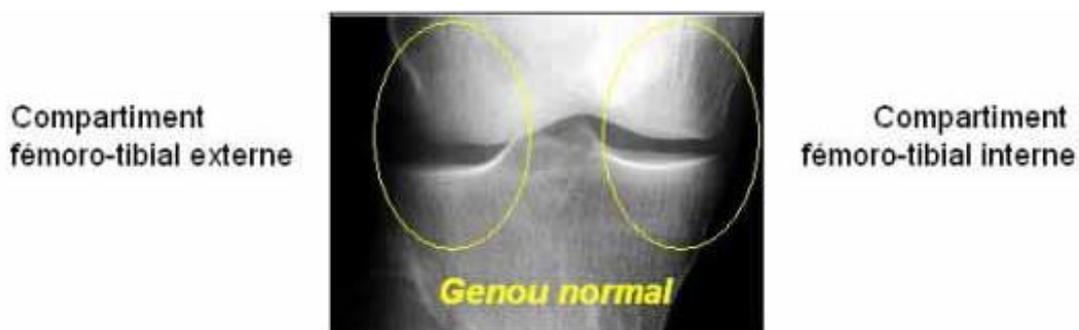


Figure 5 : Radiographie de face d'un genou normal (18).



Figure 6 : Radiographie de face d'un genou arthrosique (18).

La radiologie représente, dans la très grande majorité des cas, le seul examen exercé pour confirmer et suivre l'évolution de l'arthrose. Elle est la plus simple, la moins coûteuse, la plus anciennement utilisée et donc la mieux maîtrisée. Néanmoins, il n'existe pas de corrélation entre l'atteinte radiologique et l'importance des douleurs ou le retentissement fonctionnel. Par ailleurs, il n'existe aucun marqueur biologique particulier permettant d'établir le diagnostic de l'arthrose (19).

F. Localisations

L'arthrose peut théoriquement atteindre toutes les articulations. En termes de fréquence, l'arthrose touche le plus fréquemment la colonne vertébrale, c'est-à-dire les amphiarthroses. On y retrouve les lombaires (lombarthroses), les cervicales (cervicarthroses) et le dos (dorsarthroses). Cependant, ces articulations sont en général atteintes sur le plan radiologique mais restent silencieuses sur le plan clinique (aucun symptôme). Après la colonne vertébrale, ce sont les articulations de la main (arthroses digitales) qui sont les plus touchées par l'arthrose, en particulier chez la femme ménopausée. Avec le temps, elles se traduisent par des déformations irréversibles (nodosités d'Heberden et de Bouchard). Ensuite, à moindre fréquence mais quand bien même importante, ce sont les articulations du genou (gonarthroses) et de la hanche (coxarthroses) qui sont atteintes d'arthrose. Bien qu'elles concernent moins de patients comparées aux amphiarthroses, il s'agit des arthroses les plus invalidantes et handicapantes de la vie quotidienne. Plus rarement, d'autres articulations peuvent aussi être atteintes d'arthrose. C'est le cas avec les articulations de l'épaule, du coude, du poignet et de la cheville. En général, ces articulations sont concernées par l'arthrose en cas de traumatismes violents (fractures ou entorses) ou de microtraumatismes fréquents (répétition de certains gestes notamment chez les sportifs) (10)(20).

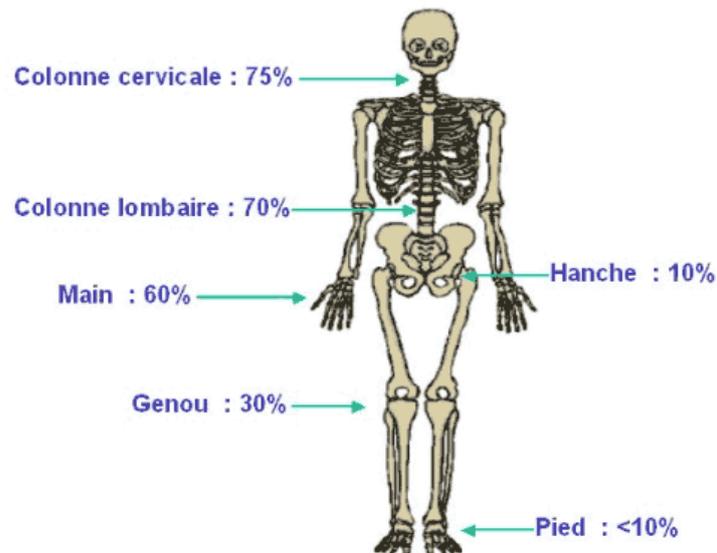


Figure 7 : Fréquence de l'arthrose radiologique dans la tranche d'âge 65-75 ans (sexes confondus) (21).

G. Facteurs de risques

De multiples facteurs viennent expliquer l'apparition d'une arthrose : génétiques, congénitaux, mécaniques, métaboliques ou traumatiques. L'identification de ces facteurs de risques est essentielle pour comprendre les causes de l'arthrose, mais aussi pour l'élaboration de stratégies de prévention et de traitement (22).

Les causes et facteurs de risque de l'arthrose sont encore aujourd'hui imparfaitement identifiés. Bien que la distinction ne soit pas toujours évidente, il convient de distinguer l'arthrose primitive de l'arthrose secondaire :

On parle d'arthrose secondaire lorsqu'elle survient sur une articulation déjà fragilisée par des lésions récentes ou anciennes (traumatismes), par une déformation de l'articulation (anomalie morphologique et fonctionnelles) ou par une pathologie (polyarthrite rhumatoïde par exemple). Dans ces cas, l'arthrose est une complication, une conséquence. La cause d'une arthrose secondaire est bien connue (23).

En revanche, on parle d'arthrose primitive lorsque l'articulation concernée n'est touchée par aucune lésion, aucune anomalie ou aucune pathologie préexistante. L'arthrose primitive est qualifiée d'arthrose idiopathique, c'est-à-dire d'origine inconnue. Elle est cependant sous l'influence de différents facteurs de risque, qui en se combinant, aboutit à la détérioration d'une ou plusieurs articulations dans son ensemble (23).

Il est donc important de connaître les facteurs de risque de l'arthrose. Bien que certains soient inéluctables, d'autres ne le sont pas. Une bonne connaissance de ces derniers pourra permettre de les prévenir. On peut donc les classer en deux catégories : les facteurs de risques inéluctables, sur lesquels on ne peut pas intervenir ; et les facteurs de risque modifiables, sur lesquels on peut agir (22).

1. Facteurs de risques inéluctables

L'âge

Qualifiée de "maladie des Vieux", l'arthrose a longtemps été considérée, à tort, comme une fatalité liée au vieillissement. En France, 65% des plus de 65 ans et 80% des plus de 80 ans sont atteints d'arthrose. Alors que seulement 3% des moins de 45 ans sont concernés. La prévalence de l'arthrose augmente nettement avec l'âge, et cela, quelle que soit la population étudiée. L'âge représente donc le facteur de risque majeur et universel de l'apparition de l'arthrose. Le cartilage du sujet âgé a des caractéristiques nettement différentes de celui du sujet jeune. Il est fragilisé et de moins en moins capable de supporter les différentes agressions auxquelles il est confronté. Ceci fait de lui "le lit de l'arthrose". Pour qualifier l'arthrose, certains auteurs parlent même de "maladie d'Alzheimer de la chondrocyte". Cependant, comme vu précédemment, il ne faut pas confondre arthrose et vieillissement. Le cartilage du sujet âgé est très différent du cartilage arthrosique. De plus, cette maladie existe bel et bien avant l'âge de 30 ans et les personnes âgées n'ont pas toutes de l'arthrose (14).

Le sexe

D'après de nombreuses études, la prévalence de l'arthrose est plus grande chez la femme que chez l'homme. Jusqu'à l'âge de 50 ans, les deux sexes sont pratiquement également atteints. Mais après la cinquantaine, l'arthrose devient nettement plus fréquente chez la femme que chez l'homme. En effet, à cette période de la vie, un phénomène de grande importance intervient chez la femme : la ménopause. Il est alors supposé qu'une carence en œstrogènes chez la femme aboutit à une accélération de la dégradation du cartilage (24). Une étude de 1996, conduite par Sowers *et al.* (25), a en partie confirmé cette hypothèse. Le cartilage est sensible aux œstrogènes et une carence oestrogénique prolongée peut avoir des effets délétères sur l'homéostasie du cartilage et peut donc favoriser le développement d'une arthrose. Néanmoins, son mécanisme reste flou et l'efficacité d'un traitement hormonal substitutif pour prévenir l'apparition de l'arthrose reste encore très incertaine (24).

L'hérédité

L'hérédité peut représenter, dans certain cas, un facteur de risque d'arthrose. C'est le cas principalement de l'arthrose digitale et de l'arthrose généralisée.

L'arthrose généralisée atteint plusieurs articulations, notamment les mains, la colonne vertébrale, les genoux, les hanches et les gros orteils. Il ne s'agit pas d'un problème local mais d'une atteinte diffuse qui laisse supposer un terrain génétique. Des études menées chez des jumeaux ont d'ailleurs confirmé l'existence d'une transmission génétique (6).

L'arthrose des mains, quant à elle, prédomine chez la femme et se retrouve communément d'une génération à l'autre. De nombreuses études, dites d'agrégation familiale, réalisées sur des familles ou des jumelles arthrosiques ont largement mis en évidence le caractère héréditaire de l'arthrose des mains et de l'arthrose généralisée. Les apparentés d'une personne arthrosique sont plus fréquemment atteints d'arthrose que dans la population générale.

Une composante héréditaire dans l'apparition et la progression de l'arthrose digitale et généralisée a donc clairement été établie (6)(26).

Par ailleurs, il existerait des mutations de gènes qui interviendraient dans la genèse et l'évolution de l'arthrose. Cependant l'interprétation de ces études génétiques reste difficile étant donné qu'il s'agit d'une maladie polygénique avec des phénotypes très variés (15)(26).

2. Facteurs de risques modifiables

Le surpoids et l'obésité

L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Or, l'obésité représente un facteur de risque important d'arthrose. Cette arthrose s'observe, en général, au niveau des articulations portantes des membres inférieurs (hanches et genoux) mais également non portantes (digitales). En effet, l'obésité intervient par le biais de deux mécanismes : en tant que facteur mécanique par un excès de poids écrasant les cartilages, et en tant que facteur systémique sous l'effet principalement des adipokines (27).

a. Facteur mécanique

De nombreuses études ont établi et confirmé l'existence d'un lien significatif entre l'arthrose des membres inférieurs et l'obésité. En effet, l'indice de masse corporelle (IMC) augmenterait l'incidence et la progression de la gonarthrose bilatérale radiologique et symptomatique. A partir d'un IMC de 27, chaque kilogramme par mètre carré en trop augmente le risque de 15% d'une gonarthrose. Alors que perdre environ 5 kg diminue le risque de gonarthrose de 50 % pendant 10 ans (28).

Ce lien s'explique logiquement. Les articulations portantes sont sans cesse soumis à diverses contraintes mécaniques. L'obésité (ou le surpoids) provoque un excès de ces contraintes répétées sur ces articulations. Or, un excès de stress mécanique a des effets délétères sur le cartilage et l'os sous-chondral. Il provoque des anomalies de comportements des chondrocytes et des ostéoblastes par le biais de l'activation de mécanorécepteurs et d'une cascade moléculaire. Ceci entraîne la libération par les chondrocytes et les ostéoblastes de médiateurs pro-inflammatoires et pro-dégradatives responsables de la dégradation et la fragilisation du cartilage et de l'os sous-chondral (27)(29).

Par ailleurs, bien qu'il soit moins fort, un lien existerait aussi entre l'obésité et l'arthrose des hanches (coxarthrose) (27).

b. Facteur systémique

Le lien entre arthrose et obésité ne s'explique pas seulement par l'excès de contraintes mécaniques. En effet, plusieurs raisons nous laissent supposer que l'arthrose n'est pas qu'une maladie mécanique. D'une part, les articulations des chevilles, pourtant largement sollicitées en tant qu'articulations portantes, ne sont quasiment jamais altérées chez les personnes obèses.

D'autre part, les personnes obèses sont souvent concernées par de l'arthrose des mains, alors qu'il ne s'agit pas d'articulations portantes. Ceci laisse envisager un facteur tout autre que mécanique : un facteur systémique qui s'exprimerait principalement par deux mécanismes (27)(29) :

Le premier est celui des adipokines. Parmi eux, on retrouve l'adiponectine, la leptine, la visfagine et la résistine. Ce sont des médiateurs à diffusion systémique synthétisés majoritairement par le tissu adipeux. Ils auraient une action sur les articulations portantes et non portantes en activant les chondrocytes, comme le font le stress mécanique ou les cytokines pro-inflammatoires. Or, comme on l'a vu précédemment, l'activation des chondrocytes entraîne la libération d'agents responsables de la dégradation du cartilage.

Un excès de poids et donc un excès de tissu adipeux entraîne une augmentation de la synthèse en adipokines entraînant alors, à son tour, une accélération de la dégradation du cartilage.

De cette manière, dans l'arthrose digitale, l'adiponectine sérique sert de biomarqueur prédictif pour connaître sa progression radiographique (27)(29).

Le deuxième mécanisme prend en compte les effets indirects de l'obésité. En effet, l'obésité fait partie de ce qu'on appelle le syndrome métabolique. Celui-ci regroupe différentes anomalies : l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète (ou insulino-résistance) et l'obésité. Or, plusieurs études tentent de faire le lien entre le syndrome métabolique (ou l'un de ses composants indépendamment) et l'arthrose. Selon elles, le syndrome métabolique serait plus fréquemment retrouvé chez les patients arthrosiques que dans la population générale. C'est le concept d'arthrose "métabolique". Ce ne sont cependant que des hypothèses. Aucune preuve véritable n'atteste de l'existence de ce lien. Des progrès sont encore attendus pour confirmer la participation complexe de facteurs systémiques de l'obésité dans la physiopathologie de l'arthrose (27)(28).

L'activité physique

Le sport et l'activité physique en général sont largement réputés maintenant pour leurs bienfaits à la fois psychiques et physiques. Néanmoins, cela va dépendre du type de sport, de la manière dont il est pratiqué, de son intensité, de sa durée, qu'il soit professionnel ou amateur.

Comme le disait si bien *L. Sokoloff* en 1969 : "le cartilage vit bien dans une large fourchette de charges ; en deçà et au-delà, il souffre". En deçà, c'est l'atrophie cartilagineuse par manque d'utilisation ; au-delà, c'est la détérioration par excès de sollicitation.

Cette phrase est aujourd'hui étayée par des études épidémiologiques comparatives qui tentent de répondre à cette question : le sport est-il un facteur de risque d'arthrose ? (2)

H. Traitements conventionnels

1. Généralités

L'arthrose a longtemps été considérée comme une maladie inéluctable et incurable. On ne guérit pas de l'arthrose, on la soulage, la ralentit. Or, depuis quelques années, l'arthrose est l'objet de nombreuses recherches médicales. Les mécanismes physiopathologiques de son apparition et de son évolution sont mieux compris et permettent l'émergence de nouvelles thérapeutiques. Cependant, elles sont encore à ce jour très pauvres et limitées en termes de résultats et d'efficacité (6).

Pour la prise en charge d'un patient arthrosique, il faut prendre en compte de manière globale les différents symptômes de sa maladie et les conséquences sur sa vie personnelle, sociale et professionnelle. En effet, l'arthrose est une maladie qui se traduit de manière différente pour chaque patient. C'est pourquoi, sa prise en charge doit être personnalisée et non réalisée par un traitement simple et unique pour tous les patients. Le traitement de l'arthrose passera alors le plus souvent par l'association de traitements pharmacologiques (traitement systématique et local) et de traitements non pharmacologiques (éducation, rééducation, chirurgie et soutien psychologique et social) (12).

Plusieurs recommandations ont vu le jour concernant la prise en charge principalement de la gonarthrose et de la coxarthrose, avec l'*American College of Rheumatology* (=ACR) en 2000, la ligue européenne contre le rhumatisme (*European League Against Rheumatism* = EULAR) en 2003, et plus récemment (2014) celles de l'*Osteoarthritis Research Society International* (=OARSI).

Ainsi, les objectifs de la prise en charge d'un patient arthrosique sont de :

- Soulager la douleur
- Préserver, rétablir et améliorer la mobilité des articulations atteintes.
- Freiner voire stopper la destruction du cartilage et tenter de le réparer en agissant sur les mécanismes du processus arthrosique.
- Restaurer la qualité de vie professionnelle et privée.
- Eviter la pose d'une prothèse (6).

2. Les antalgiques par voie orale.

Le paracétamol (ou acétaminophène)

La grande majorité des thérapeutiques médicamenteuses actuelles de l'arthrose sont uniquement symptomatiques. Ainsi, soulager la douleur constitue leur principal objectif.

En chef de file, on retrouve le paracétamol. Selon les recommandations internationales les plus récentes, il est le médicament proposé en première intention pour soulager les douleurs dans la gonarthrose et la coxarthrose (10)(30).

En pratique, le paracétamol est prescrit à la demande et au long cours, sans dépasser 4g par jour. Pour qu'il soit efficace, le paracétamol doit être pris régulièrement, pas uniquement quand la douleur se manifeste (pour prévenir et non enrayer la douleur). Cependant, en plus de son hépatotoxicité et même avec une bonne observance, son efficacité resterait très limitée. En effet, des chercheurs Suisses et Canadiens ont réalisé en 2016 une large méta-analyse de 74 essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité du paracétamol et des AINS à un placebo dans la gestion de la douleur arthritique. Leurs résultats montrent que quelle que soit la dose de paracétamol, son efficacité est presque nulle. Moins de 4% des cas ont vu un soulagement de leurs douleurs arthritiques. Les auteurs concluent même que le paracétamol n'aurait pas sa place dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose (31).

Les antalgiques de palier II et III

En cas de non-efficacité du paracétamol, des antalgiques plus puissants, de palier II, peuvent être proposés (seuls ou en association avec le paracétamol), tels que le tramadol, la codéine ou la poudre d'opium. Cependant, ces antalgiques sont en général moins bien tolérés, surtout chez les sujets âgés. Ils peuvent provoquer une constipation, des nausées, des vomissements, des étourdissements et des céphalées entraînant parfois l'arrêt du traitement. De plus, en cas de traitement au long terme, une accoutumance et une dépendance psychique et/ou physique peuvent apparaître même aux doses thérapeutiques (12).

Enfin, de manière exceptionnelle, des antalgiques de palier III (morphine, oxycodone) peuvent aussi être prescrits en dernier recours notamment chez des patients atteints d'arthrose très évoluée, non soulagés par les autres traitements et ne pouvant pas subir d'arthroplastie. Ces antalgiques sont encore moins bien tolérés que ceux du palier II (co-prescription systématique de laxatif) et ont une accoutumance et dépendance encore plus fortes (12).

Les AINS

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (=AINS) sont également couramment prescrits dans l'arthrose mais, en théorie, uniquement en cas de poussées inflammatoires, aussi appelées poussées congestives. Ils sont administrés à dose minimale efficace et sur la plus courte durée possible, soit par voie orale soit sous forme de gel ou pommade directement sur l'articulation atteinte. Les AINS permettent à la fois de soulager les douleurs et limiter l'inflammation. (6) D'après la même méta-analyse de 2016 décrite précédemment, le diclofénac et l'étoricoxib auraient une efficacité contre les douleurs arthritiques meilleure que celle du paracétamol. Cependant, leur bénéfice reste limité étant donné les risques d'ulcérations digestives et les risques cardiovasculaires, notamment chez la personne âgée. D'ailleurs, la prise d'AINS doit être associée à un inhibiteur de la pompe à proton (=IPP) chez les sujets à risques (plus de 65 ans ou antécédant d'ulcère) (10).

Les AASAL

D'autres médicaments utilisés contre l'arthrose existent. Ceux-ci sont regroupés sous le terme d'anti-arthrosique symptomatique d'action lente (=AASAL). Parmi eux, on retrouve la chondroïtine sulfate, la glucosamine sulfate, la diacérhéine et les insaponifiables d'huile de soja et d'avocat. Comme leur nom l'indique, ce sont des traitements symptomatiques. De nombreuses études in vitro et in vivo chez l'animal ont montré leur effet bénéfique modeste dans la gonarthrose ou la coxarthrose avec des mécanismes d'actions très variés. Les AASAL ont une action différée dans le temps (1 à 2 mois) sur la douleur et la gêne fonctionnelle liée à l'arthrose, d'où leur co-prescription régulière avec des antalgiques. Leur effet est rémanent à l'arrêt (4 à 6 semaines) et ils sont surtout pour la plupart bien tolérés, excepté la diacérhéine qui est fréquemment responsable de diarrhées. Ainsi, étant donné leur rapport bénéfice/risque favorable (sauf pour la diacérhéine), les AASAL sont retenus dans différentes recommandations internationales pour la prise en charge de la gonarthrose et la coxarthrose (6)(32).

Cependant, bien que leur effet bénéfique soit largement démontré in vitro et in vivo chez l'animal, leur efficacité chez l'homme reste encore très controversée. De nombreuses études contrôlées et randomisées ont été réalisées mais leur interprétation doit rester prudente. Récemment, la Haute Autorité de Santé (=HAS) a demandé la mise en place d'études cliniques versus placebo afin de réévaluer l'intérêt de leur utilisation dans le traitement de l'arthrose. Celles-ci ont alors conclu à une efficacité minimale des AASAL dans le soulagement des symptômes de l'arthrose. Ces produits se sont alors vus dérembourser en mars 2015 du fait d'un service médical rendu jugé insuffisant par la HAS (30).

3. Les thérapeutiques locales

Les infiltrations de corticoïdes

Lorsque l'arthrose atteint un stade avancé et que les antalgiques initialement prescrits par voie orale ne suffisent plus, des thérapeutiques par voie locale sont généralement proposées. Parmi elles, on retrouve en premier lieu les infiltrations de corticoïdes. Elles sont indiquées lors de poussées inflammatoires douloureuses, notamment en cas d'épanchement synovial. Celles-ci consistent en l'injection de corticoïdes puissants directement dans l'articulation atteinte, le plus souvent celle du genou. Avant l'injection, une ponction de l'articulation est réalisée afin de retirer le liquide articulaire en excès et de vérifier l'absence d'infection. En général, le nombre d'injections pour une même articulation est limité à trois par an. Il est estimé que l'injection de corticoïdes apporte une efficacité sur une durée d'environ 3 mois. Le mécanisme d'action des corticoïdes injectés n'est pas encore complètement élucidé mais il semblerait que les corticoïdes inhibent les enzymes responsables à la fois de la dégradation du cartilage et de l'inflammation du liquide synovial (10)(33).

Les injections d'acide hyaluronique

Il peut aussi être proposé aux patients arthrosiques une injection d'acide hyaluronique, aussi appelée viscosupplémentation. Celle-ci consiste en l'injection directement dans l'articulation d'un produit visqueux de composition proche du liquide synovial, c'est-à-dire composé essentiellement d'acide hyaluronique. Nous l'avons vu précédemment, l'acide hyaluronique est présent physiologiquement au niveau du cartilage et du liquide synovial. Il joue le rôle de lubrifiant, protégeant ainsi l'articulation. Or dans une articulation arthrosique, sa concentration diminue significativement, d'où l'intérêt d'une supplémentation. Théoriquement, l'injection d'acide hyaluronique apporte un soulagement des douleurs au bout de 3 à 4 semaines et sur une période de 6 à 12 mois (6)(10).

Le lavage articulaire

Le lavage articulaire est une méthode qui s'applique uniquement pour les articulations du genou, chez les patients non soulagés par des infiltrations de corticoïdes et ne pouvant être opérés. Elle est effectuée sous anesthésie locale et a pour but de diminuer les douleurs en débarrassant l'articulation, à l'aide de sérum physiologique, de microparticules qui entretiennent son inflammation, à savoir les débris cartilagineux, les dépôts de fibrine et les microcalcifications. L'efficacité du lavage articulaire apparaîtrait après plusieurs semaines et durerait plusieurs mois (6 mois à un an). En général, une injection de corticoïdes est réalisée à la suite d'un lavage articulaire (34).

4. Les traitements non pharmacologiques

Information

L'information et l'éducation du patient sont les premières démarches à entreprendre dans la prise en charge d'un patient arthrosique. En effet, un patient mieux informé sur sa maladie recourt moins aux médicaments et tolère mieux son handicap. Par exemple, dépister et corriger une dysplasie ou un trouble statique permet de diminuer le risque de développement de gonarthrose ou coxarthrose (6)(33).

Mesures hygiéno-diététiques

Avant d'envisager n'importe quelle thérapie pharmacologique pour lutter contre l'arthrose, il est recommandé de mettre en place des mesures dites hygiéno-diététiques afin d'apporter des modifications dans le mode de vie. Le but étant d'atténuer les douleurs du quotidien et d'améliorer la qualité de vie des patients arthrosiques. On retrouve d'ailleurs ces mesures dans les recommandations internationales pour la prise en charge de la gonarthrose et la coxarthrose. Elles sont personnalisées en fonction de la localisation de l'arthrose, des symptômes exprimés, et d'éventuelles pathologies associées (10).

Pour en citer quelques-unes (10)(13)(33) :

- Eviter une trop forte sollicitation de l'articulation arthrosique, notamment pour les gonarthroses et coxarthroses où il est conseillé de ne pas rester debout trop longtemps par exemple ou de ne pas porter des charges lourdes.
- Pratiquer une activité physique régulière et légère pour les articulations à condition qu'elle soit réalisée en dehors des crises inflammatoires et en faisant bien attention d'adapter son intensité à la situation. L'activité physique permettrait de conserver au fil du temps des mouvements simples et une bonne amplitude articulaire.
- Perdre du poids en cas de surcharge pondérale. Il est estimé que chez l'obèse gonarthrosique, une perte de 10 % de son poids améliore son handicap de 15 à 25 % (6).
- Utiliser des outils d'aides techniques, tels que porter une canne du côté opposé à la hanche atteinte, mettre en place une orthèse nocturne ou encore installer des semelles orthopédiques sur mesure dans ses chaussures.
- Utiliser des mesures antalgiques simples avec par exemple l'application de chaud ou de froid, en fonction du ressenti de chaque patient (thermothérapie).
- Adapter son environnement en fonction de son état de santé (rampes dans la baignoire, ustensiles de cuisine à portée de main).

Rééducation (kinésithérapie)

La rééducation ou la kinésithérapie est une part importante dans la prise en charge d'un patient arthrosique. Ses objectifs sont multiples : diminuer les douleurs, conserver ou récupérer partiellement l'amplitude des mouvements des articulations atteintes, et renforcer les muscles autour des articulations pour les stabiliser et limiter leurs déformations. Pour cela, différentes pratiques peuvent être réalisées, en général par des séances hebdomadaires chez le kinésithérapeute et par des séances individuelles quotidiennes. Parmi ces pratiques, on retrouve notamment la réalisation d'étirements, de massages (massothérapie), de mouvements ou exercices particuliers (mobilisation), et de positions ou attitudes à adopter (35).

Chirurgie

La mise en place d'une prothèse est le plus souvent la dernière solution envisagée. Celle-ci est réalisée uniquement en cas d'arthrose évoluée radiologiquement traduite par des douleurs importantes et un handicap sévère au niveau du genou ou de la hanche puis en cas d'inefficacité des thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques déjà réalisées. Le but est de remplacer l'articulation malade par une articulation artificielle. Pour cela, il est nécessaire d'effectuer une intervention chirurgicale appelée arthroplastie. La mise en place d'une prothèse permet en général d'améliorer nettement la qualité de vie du patient arthrosique. Cependant, son efficacité semble limitée à en moyenne une quinzaine d'année (10).

Autres moyens

D'autres moyens non pharmacologiques peuvent être proposés aux patients arthrosiques, avec notamment l'acupuncture pour atténuer les douleurs, ou encore la cure thermale (crénothérapie) avec l'idée d'apporter un bénéfice complémentaire dans la prise en charge globale de certains patients arthrosiques (33).

5. Stratégie thérapeutique

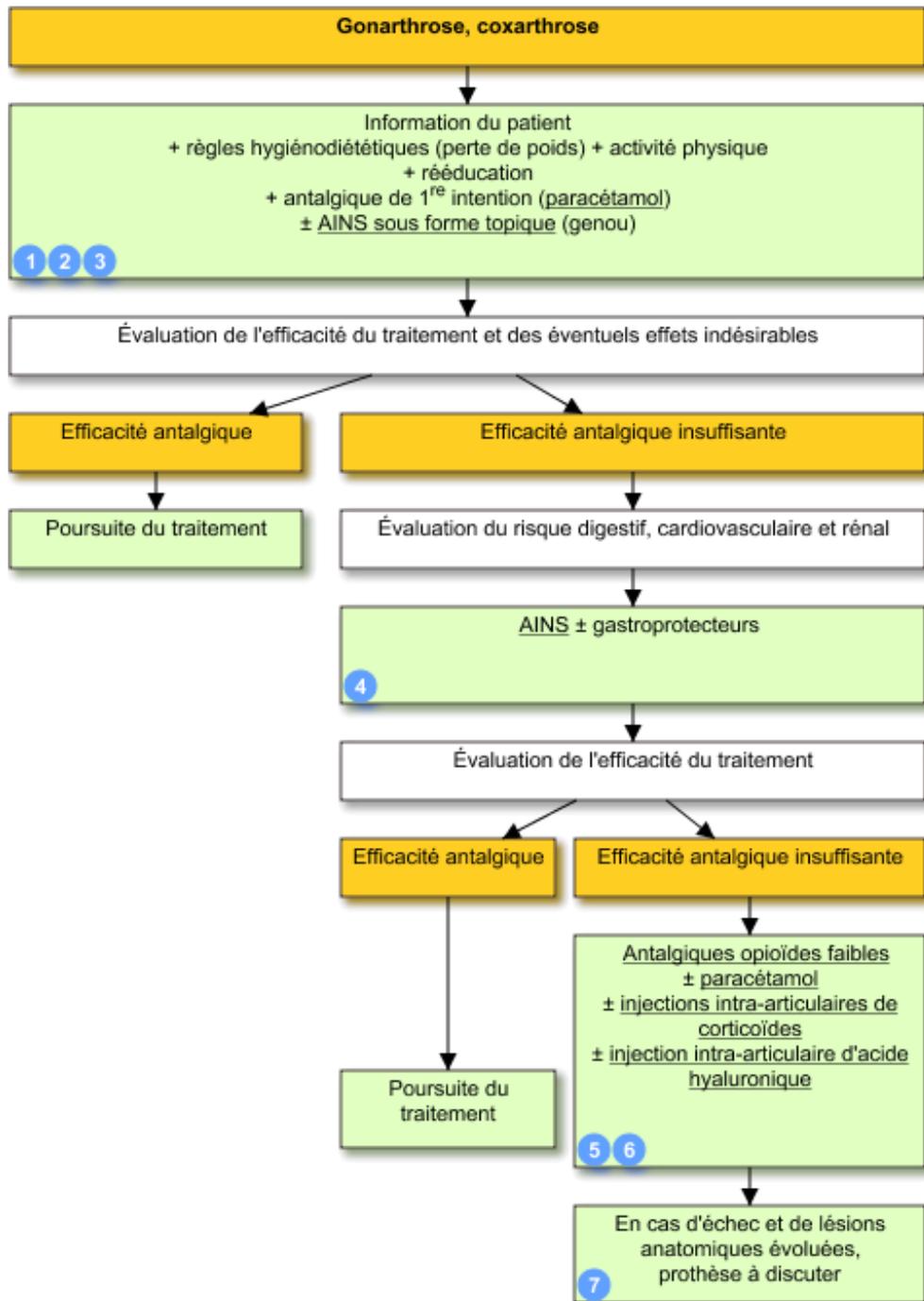


Figure 8 : Stratégie thérapeutique concernant la gonarthrose et la coxarthrose d'après Vidal Recos (36).

Deuxième partie : Description botanique et physicochimique de 4 plantes

I. L'harpagophyton

A. Description générale

L'harpagophyton est un genre botanique de plante de la famille des *Pedaliaceae* (famille du sésame). Harpagophyton vient du grec *phyton* signifiant "plante" et *Harpagos* signifiant "crochet" ou "grappin". Littéralement, harpagophyton signifie "plante-grappin" ou encore "harpon végétal". Le genre "harpagophyton" regroupe de nombreuses espèces mais seulement deux sont reconnues par la pharmacopée européenne : *l'Harpagophytum procumbens* D.C. et *l'Harpagophytum zeyheri* Decne. *L'Harpagophytum procumbens* étant l'espèce du genre la plus connue et la plus utilisée (37).

Pour les francophones, l'harpagophyton est le plus souvent simplement appelé "harpagophytum". Plus communément, elle porte le nom de "griffe du diable". L'harpagophyton a aussi une autre appellation commune liée à son origine géographique. On l'appelle "racine de Windhoek", Windhoek étant la capitale de la Namibie, principal pays producteur et exportateur mondial (95%). Quant aux anglophones, ils la connaissent principalement sous le nom de *Devil's claw* (=griffe du diable). Mais ils l'appellent aussi *grapple plant*, qui signifie littéralement "plante-grappin", ou encore *wood spider*, signifiant "araignée de bois" (37).

B. Origine et habitat

L'harpagophyton est originaire des savanes semi-désertiques de l'Afrique australe. On la retrouve en Namibie, au Botswana, dans le désert du Kalahari et en Afrique du Sud (province du Cap, Transvaal). C'est une plante xérophile, c'est-à-dire qu'elle vit dans des milieux très pauvres en eau. Elle se concentre et pousse habituellement autour des points d'eau, des fermes et des routes, sur des sols sablonneux et argileux (rougeâtres), riches en oxydes de fer (38).

C. Histoire

Les racines d'harpagophyton sont utilisées depuis des siècles en Afrique australe pour ses nombreuses vertus. Sa découverte et son usage par les indigènes sont estimés aux alentours du 3^{ème} siècles avant J.C. (37).

En médecine traditionnelle, elles étaient utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires notamment pour soulager la fièvre. Mais aussi pour leurs nombreuses autres vertus : dans les troubles digestifs (constipations, troubles de l'appétit), les maladies du sang, les allergies, les problèmes cutanés (ulcères, furoncles), et comme analgésique dans les douleurs de l'accouchement ou encore comme fébrifuge (39).

Ce n'est qu'en 1953 que l'harpagophyton fit son entrée en Europe. Les scientifiques commencent alors à l'analyser. Contrairement aux usages traditionnels de la plante, la recherche scientifique (avec le Docteur O.H Volk en premier) a pu mettre en évidence ses vertus antirhumatismales et plus spécifiquement antiarthrosique et antiarthritique avec un soulagement des douleurs articulaires (37).

Depuis, de nombreuses autres études ont été réalisées, à la fois *in vitro* mais également chez l'animal et chez l'homme. L'usage de l'harpagophyton est ainsi devenu très populaire. Or, cela a engendré sa surexploitation par l'industrie pharmaceutique. En l'espace de 10 ans (de 1995 à 2004), 5000 tonnes de racines d'harpagophyton ont été prélevées. En milieu sauvage, la plante est menacée et risque de disparaître. Néanmoins, des mesures de régulation et de réglementation ont été mis en place permettant de ralentir son exploitation (40).

D. Description botanique

L'harpagophyton est une plante herbacée pérenne, à feuilles opposées vert bleuté et à tiges rampantes et rayonnantes pouvant atteindre 2 m de long.

Ses fleurs caractéristiques sont grandes (4 à 6 cm) et solitaires, et présentent un tube (jaune clair) qui s'évase en une corolle lobée d'un rouge violacé formant une sorte de trompette.

Ses racines s'enfoncent dans le sol à environ 1 m de profondeur. De ces racines dites "primaires" naissent des racines dites "secondaires". Celles-ci s'étendent jusqu'à 1,5 m tout autour de la plante et forment un grand réseau. Ces racines secondaires, composées majoritairement d'eau (90%), sont munies de tubercules en très grand nombre et peuvent atteindre chacune 6 cm d'épaisseur, 25 cm de long et peser jusqu'à 500 g (90% d'eau) (38).

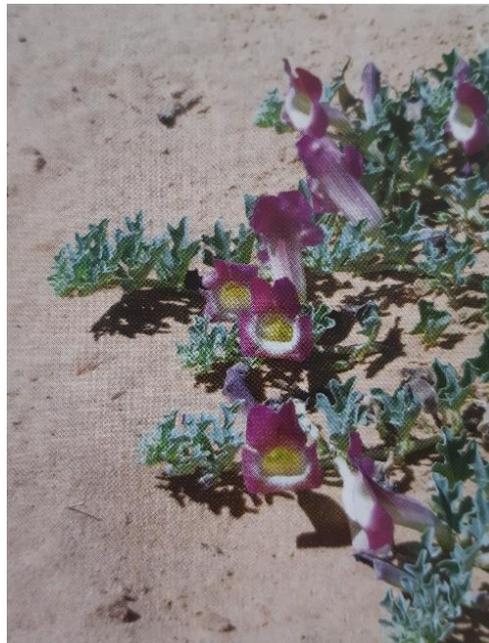


Figure 9 : Photographie d'*Harpagophytum procumbens* (38).

Le fruit de l'harpagophyton est une capsule ligneuse d'environ 15 cm d'aspect cartilagineux. Il est recouvert d'aiguillons dont les terminaisons forment une couronne de crochets courbes et acérés, semblables à des griffes. Ce sont ces griffes qui permettent aux fruits de se disséminer en s'agrippant à la toison ou aux sabots des animaux. Pour s'en débarrasser, les animaux sont alors saisis d'une agitation frénétique, donnant l'impression qu'ils sont endiablés. D'où le nom commun de "griffe du diable" donné à l'harpagophyton.



Figure 10 : Photographie du fruit de l'*Harpagophytum procumbens* (41).

E. Partie utilisée

En phytothérapie, ce sont les racines secondaires latérales tubérisées (décrites précédemment) qui, une fois coupées en rondelles et séchées au soleil, sont utilisées pour leurs actions thérapeutiques. La concentration en principe actif y est deux fois plus élevée que dans les racines primaires. Pour permettre à l'harpagophyton de se régénérer d'une année à l'autre, la racine primaire doit être laissée intacte et en place.

Selon la 8^e édition de la pharmacopée européenne, la racine secondaire tubérisée, coupée et séchée, d'*Harpagophytum procumbens* ou d'*Harpagophytum zeyheri* L. Decne, doit contenir au minimum 1,2% d'harpagoside, principale molécule active. Tandis que l'extrait sec d'harpagophyton doit en contenir au minimum 1,5% (37)(38).



Figure 11 : Photographie de racines séchées d'*Harpagophytum procumbens* (41).

F. Composition chimique :

Sachant qu'il s'agit de l'espèce la plus utilisée, je décris ici la composition chimique de la racine secondaire tubérisée d'*Harpagophytum procumbens*.

1. Les iridoïdes

Les iridoïdes, aussi appelés glucosides iridoïques, seraient les principaux composants chimiques responsable de l'activité de la racine d'harpagophyton (41).

Ce sont des métabolites secondaires monoterpéniques servant en général d'intermédiaire dans la biosynthèse d'alcaloïdes chez de nombreux végétaux et aussi chez certains animaux. A l'origine, les iridoïdes sont produits par les plantes et leur donnent une amertume qui dissuade les mammifères de les consommer. Mais il s'avère que ces iridoïdes confèrent aussi aux plantes une large variété de propriétés pharmaceutiques.

Dans la racine secondaire tubérisée de l'harpagophyton, le constituant majoritaire des iridoïdes est l'harpagoside. L'harpagoside est le cinnamate de l'harpagide hydroxylé en C-8.

On y retrouve aussi, de la famille des iridoïdes :

- les dérivés galactosylés de l'harpagoside.
- différents harpagides avec par exemple le 8-O-(4-coumaroyl)-harpagide.
- la procumbide et ses dérivés.

La teneur en iridoïdes de la racine sèche varie entre 0,5 et 3% (38).

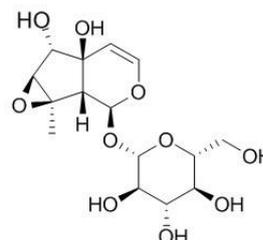
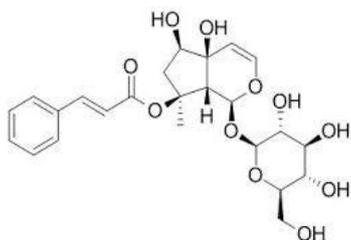


Figure 12 : Structure de l'harpagoside (38). Figure 13 : Structure de la procumbide (38).

L'*Harpagophytum zeyheri* est l'autre espèce de plante aussi largement utilisée pour ses propriétés. La composition chimique de sa racine est quasi semblable à l'*Harpagophytum procumbens* mais diffère de par une teneur en harpagoside plus faible (0,7 à 1,4%) et un rapport 8-O-(4-coumaroyl)-harpagide / harpagoside + 8-O-(4-coumaroyl)-harpagide plus élevé (38).

2. Autres composants

Sucres

Présents en grande quantité, ils peuvent représenter 70% du poids sec.

On retrouve essentiellement le tétrasaccharide, le stachyose et le raffinose. Mais aussi le fructose, le galactose, le glucose, le sucrose et le saccharose (38)(42).

Flavonoïdes

On trouve notamment le kaempférol et la lutéoline (42).

Phytostérols

Ils sont libres et hétérosidiques, avec principalement le bêta-sitostérol (42).

Triterpénoïdes

Ils sont représentés par les acides oléanolique, harproside, chébuloside II, nigaichigosides et ursolique (38)(42).

Hétérosides phénoliques

On retrouve notamment l'actéoside et l'isoactéoside (38).

Acides-phénols

On y retrouve essentiellement les acides caféique, cinnamique et chlorogénique (42).

Lipides et cires

Ils sont présents en faibles quantités (38).

3. Vitamines et minéraux

La racine d'harpagophyton est riche en minéraux avec notamment du calcium, du phosphore, du fer, du cuivre, du magnésium, du potassium et de la silice.

On retrouve également une richesse en vitamines avec principalement des vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B9, B12) mais aussi, en plus petite quantité, de la vitamine C et du β -carotène (43).

G. Indications

C'est en Allemagne que l'efficacité de l'harpagophyton fut reconnue officiellement pour la première fois. En 1989, la FDA allemande (German Food and Drug Administration) et la Commission Européenne du ministère de la santé allemand admettent son usage traditionnel et la recommandent dans les indications suivantes : "la perte d'appétit, les troubles digestifs (dyspepsies) et les maladies dégénératives du système musculosquelettique" (44).

A la même date et cette fois-ci en France, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) reconnaît et inscrit l'harpagophyton dans la liste A de la pharmacopée française destinée aux plantes médicinales utilisées traditionnellement.

Quelques années plus tard, l'ESCOP (Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie) lui emboîte le pas et reconnaît en 1996 l'action de l'harpagophyton "contre les douleurs provoquées par l'arthrose et les tendinites". Elle conseille un traitement de deux à trois mois pour avoir un réel effet sur les articulations douloureuses (45).

L'OMS se range à l'avis de ces organismes en déclarant que l'efficacité de l'harpagophyton est "cliniquement avérée, dans le traitement des douleurs liées aux rhumatismes". Et elle reconnaît aussi son usage "traditionnel" dans "la perte d'appétit, les troubles digestifs et les tendinites" (45).

Il faudra attendre 2008 pour que l'Agence Européenne du Médicament (=EMA) inscrive l'harpagophyton dans sa pharmacopée. Elle déclare alors reconnaître l'usage traditionnel de l'harpagophyton "dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures" avec la recommandation de ne pas dépasser 4 semaines de traitements, et également son usage traditionnel "dans le soulagement de troubles digestifs" (46).

A ce jour, l'harpagophyton est donc une plante médicinale largement reconnue par les autorités de santé. Il s'agit d'ailleurs de la seule plante reconnue mondialement pour son bénéfice dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales douloureuses.

H. Propriétés

1. Anti-inflammatoire

Depuis 1958, la recherche pharmacologique réalisée chez l'animal, principalement chez le rat, montrait et supposait des activités analgésiques, antiphlogistiques (anti-inflammatoires) et antiarthritiques de l'harpagophyton (37).

Ainsi, de nombreuses études tentent d'apporter des réponses quant aux mécanismes d'actions responsables des propriétés anti-inflammatoires de l'harpagophyton. Ces propriétés seraient majoritairement attribuées aux iridoïdes. Or, l'harpagoside, principal composant de l'harpagophyton, serait donc le principe actif majeur responsable de l'activité anti-inflammatoire de la plante. C'est pourquoi, il est le composant le plus étudié dans la plante (39).

A la fin du XX^{ème} siècle, plusieurs essais *in vitro* ont montré que l'extrait d'harpagophyton et plus particulièrement l'harpagoside bloque les deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant l'activité des lipoxigénases (LOX) et des cyclo-oxygénases (COX). La synthèse des eicosanoïdes, notamment des leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) et des thromboxanes B₂ est alors partiellement interrompue. Or les eicosanoïdes sont des médiateurs importants de la cascade inflammatoire. En bloquant leurs synthèses, on diminue l'inflammation et la douleur qui en résulte (47).

En 1992, Lanhers MC et son équipe ont étudié au laboratoire de pharmacognosie de Metz un extrait d'harpagophyton à 2 doses différentes (5 et 10 mg/kg) sur un processus inflammatoire aigu simulé chez le rat par le test de l'œdème induit par le carraghénane (48). L'extrait a montré une activité analgésique et anti-inflammatoire significative mais cela en fonction de la dose. En faisant la même expérience, mais cette fois-ci avec de l'harpagoside isolée, l'œdème de la patte n'a pas été affecté. L'effet anti-inflammatoire de l'harpagoside est alors remis en question. Il dépendrait de la dose quotidienne à laquelle elle est utilisée. On peut aussi logiquement suggérer que d'autres composants retrouvés dans l'extrait d'harpagophyton sont responsables de l'effet anti-inflammatoire.

En 2001, des scientifiques allemands ont réalisé une étude sur des monocytes humains primaires (modèle expérimental de l'inflammation périphérique) et ont montré que l'extrait d'harpagophyton provoquerait une diminution de la synthèse d'un médiateur de l'inflammation : le TNF- α (49). Cette étude est d'ailleurs complétée par des travaux plus récents (2016), menés par Haseeb A *et al.* sur un modèle d'inflammation *in vitro* (50). Ils ont découvert que l'harpagoside inhiberait également l'expression de l'IL-6 et de la MMP-13. L'IL-6 étant un cytokine pro-inflammatoire et la MMP-13 une protéase chargée de la dégradation de la matrice cartilagineuse. Or, ces 2 éléments sont normalement exprimés par les chondrocytes dans l'arthrose humaine primitive (en conditions pathologiques).

Toujours *in vitro*, une étude menée en 2006 par des chercheurs australiens montre que l'harpagoside agirait en supprimant l'expression de l'iNOS (oxyde nitrique synthase inductible) et de la COX-2 (cyclooxygénase-2) induite par le lipopolysaccharide et cela par l'inhibition de l'activation d'un facteur nucléaire, le NF-kappa B. En supprimant l'expression de l'iNOS et de la COX-2, l'harpagoside bloque la synthèse de divers médiateurs pro-inflammatoires responsables de l'inflammation et de la douleur résultante (51).

En 2010, des scientifiques japonais ont mené une étude sur un modèle d'arthrite chronique induite chez le rat (52). Ceux-ci ont alors révélé l'effet inhibiteur de l'harpagoside et plus largement de l'extrait de racine d'harpagophyton sur la production de cytokines pro-inflammatoires dans les macrophages de rat avec notamment l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α .

L'année suivante, une étude chinoise menée *in vitro* a montré que le produit d'hydrolyse de l'harpagoside et l'harpagide (cyclopentanique H-harpagide) inhibe de manière dose-dépendante la COX-2 et le TNF- α . Il a d'ailleurs été remarqué que la structure de ce produit d'hydrolyse ressemble fortement à celle des prostaglandines ou du célécoxib (inhibiteur de la COX-2) (38).

En conclusion, l'harpagoside ne semble pas être le seul responsable de l'activité anti-inflammatoire de l'harpagophyton. En effet, d'après un bon nombre de ces études, l'efficacité de l'harpagoside isolé est moindre comparée à celle d'un extrait de racine d'harpagophyton entier contenant l'ensemble des constituants de la plante. C'est ce qu'on appelle "le *totum* de la plante" et il s'agit là d'une notion fondamentale en phytothérapie. Le *totum* signifie la totalité. Il désigne l'ensemble des molécules actives présents dans la plante qui apporterait alors à

celle-ci un effet thérapeutique bien supérieur à l'effet d'un seul de ses constituants. Ainsi, pour l'harpagophyton, beaucoup d'autres composants interviennent et agissent en synergie avec l'harpagoside. C'est le cas notamment des autres molécules de la famille des iridoïdes, mais aussi du β -sitostérol, de l'harpagoquinone et de l'acide cinnamique (42).

C'est donc l'association de ces principes actifs, tous retrouvés dans l'harpagophyton et agissant en synergie, qui explique les propriétés anti-inflammatoires de cette plante.

Cependant, les résultats de toutes ces études restent très discutables en raison du manque d'homogénéité des expériences ne permettant pas de les comparer :

- modèles d'animaux différents.
- processus inflammatoires différents.
- diversité de la composition des extraits d'harpagophyton utilisés.
- voies d'administrations différentes.
- dosages différents.

D'autres recherches, homogènes et de qualités supérieures, semblent encore nécessaires pour tenter d'élucider les mécanismes moléculaires complets donnant à la racine d'harpagophyton ses propriétés anti-inflammatoires (38).

2. Analgésique

L'harpagoside semble avoir un effet analgésique. La recherche clinique, portant chez des patients souffrant d'arthrose du genou et de la hanche ainsi que de douleurs non spécifiques au bas du dos, a démontré que l'ingestion d'extraits d'harpagophyton contenant de l'harpagoside avait pour effet une diminution des douleurs ressenties par les patients.

Cependant, le mécanisme à l'origine de cet effet n'est, à ce jour, toujours pas déterminé. On suppose que les propriétés analgésiques de l'harpagophyton sont étroitement liées à ses propriétés anti-inflammatoires (42).

3. Chondroprotecteur

Plusieurs études ont démontré les propriétés chondroprotectrices de l'harpagophyton.

En effet, l'extrait d'harpagophyton inhibe l'activité et la synthèse de médiateurs impliqués dans la dégradation du cartilage. C'est le cas notamment avec l'inhibition des MMP (51), des élastases (53), de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α (52). Or ces médiateurs jouent un rôle clé dans la dégradation du cartilage. En les inhibant, l'harpagophyton bloque le processus de destruction du cartilage. Il est donc chondroprotecteur.

De plus, il a été montré que des extraits d'harpagophyton inhibent également la synthèse de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (leucotriènes, thromboxane, TNF- α , IL-1 β , IL-6). Or l'inflammation intervient dans le processus de dégradation du cartilage articulaire. L'effet chondroprotecteur de l'harpagophyton découlerait donc en partie de ses propriétés anti-inflammatoires (42).

4. Anti-oxydant

La recherche animale a démontré que l'harpagophyton possède des propriétés antioxydantes significatives. En effet, une étude est menée en 1998, durant laquelle des extraits d'harpagophyton ont été administrés par voie intra-péritonéale chez des rats (42). Il a été observé, au niveau de leur tissu cérébral, une augmentation dose-dépendante de l'activité d'enzymes qui luttent contre les radicaux libres : la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase; et également une réduction de la peroxydation lipidique (oxydation des lipides dus aux radicaux libres responsable de dommages tissulaires).

On suppose que cet effet anti-oxydant de l'harpagophyton est dû à la fois aux flavonoïdes, piègeurs de radicaux libres, et également aux polyphénols, antioxydants naturels puissants (42). Ces composés sont largement présents dans l'extrait d'harpagophyton et lui confèrent ses propriétés antioxydantes. L'harpagophyton prévient donc la formation de radicaux libres. Or, on sait qu'une accumulation de radicaux libres dans l'organisme favorise l'apparition d'une inflammation. On peut alors supposer que l'effet antioxydant de l'harpagophyton est partiellement responsable de ses propriétés anti-inflammatoires. De plus, cette accumulation de radicaux libres, que l'on peut aussi appelée stress oxydant, dégrade la matrice cartilagineuse favorisant la genèse de l'arthrose. Lutter contre ces radicaux libres permettrait donc aussi de prévenir l'arthrose (42)(54).

5. Stimule l'appétit et facilite la digestion

L'harpagophyton est qualifié de "tonique amer". Son gout amer est dû aux iridoïdes qu'il contient. A son ingestion sous forme de décoction, les papilles gustatives sont stimulées et transmettent un signal à l'estomac. L'estomac produit alors davantage de sucs gastriques facilitant la digestion (42).

De plus, l'harpagophyton, au même titre que les autres plantes amères, a un effet cholérétique, c'est-à-dire qu'il stimule la production de la bile par le foie et aide ainsi la digestion des graisses. Cependant, aucune étude convaincante ne vient étayer ces propriétés de la plante. L'utilisation de l'harpagophyton pour stimuler l'appétit et soulager les troubles digestifs repose sur son usage traditionnel et est inscrite en tant que tel par les autorités de santé (44).

I. Evaluation clinique

A ce jour, de très nombreuses études ont été réalisées chez l'homme afin d'établir et confirmer l'efficacité antirhumatisme de l'harpagophyton chez des patients souffrant de douleurs articulaires : différents types d'arthroses (genou et hanche principalement), rhumatismes, arthrites, maux de dos. Cependant, il s'avère que la méthodologie de nombreuses de ces études soit discutable. En effet, les résultats de ces études sont potentiellement biaisés notamment par un manque d'aveuglement et de randomisation (38)(53).

A titre d'exemple, dans le traitement de l'arthrose, une étude multicentrique et non contrôlée a été menée en 2003 par deux allemands, Wegener T. et Lüpke NP (55). Celle-ci portait sur l'administration quotidienne d'un comprimé de Doloteffin® (correspondant à 2400 mg d'extrait aqueux d'harpagophyton et équivalant à 50 mg d'harpagoside) pendant 12 semaines chez 75 patients atteints d'arthrose symptomatique (souffrant de douleurs) du genou et de la hanche. La douleur a été évaluée via l'échelle visuelle analogique (=EVA), l'examen du médecin, et via l'auto-questionnaire WOMAC mesurant la douleur, la raideur et la fonction de l'articulation. Après 12 semaines de traitement, les scores moyens de WOMAC et d'EVA ont été réduits respectivement de 22,9% et de 24,5% par rapport aux scores évalués au début de l'étude. L'examen du médecin a révélé une amélioration (réduction) de 46% de la douleur à la palpation, une amélioration de 35% de la limitation des mouvements, et une amélioration de 25,4% des crépitations articulaires (craquement perçu dans l'articulation).

Des résultats similaires sont d'ailleurs observés dans une étude allemande de plus grande envergure concernant 250 patients souffrant d'arthrose du genou et de la hanche, et de lombalgies non spécifiques (56).

Malgré les limites de ces études, on peut conclure sur le bénéfice clinique significatif de Doloteffin® et donc des extraits d'harpagophyton dans le soulagement des douleurs arthrosiques.

Une autre étude multicentrique randomisée et à double insu a été réalisée en 2000 par le laboratoire français Arkopharma chez 122 patients souffrant d'arthrose du genou et de la hanche (57). Le but était d'évaluer (par une EVA), après 4 mois de traitement, l'efficacité et la sécurité d'Harpadol® (extrait en poudre d'harpagophyton correspondant à une dose quotidienne de 57 mg d'harpagoside) dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou et de la hanche comparativement à la diacérhéine (médicament de référence anti-arthrosique à cette époque). Les résultats de cette étude ont démontré une amélioration nette des symptômes de l'arthrose avec une diminution progressive et significative des douleurs articulaires et de la raideur des articulations et cela dans les deux groupes de patients. Ainsi, l'harpagophyton est au moins aussi efficace que la diacérhéine dans le traitement de l'arthrose du genou ou de la hanche. Il diminue significativement les douleurs et améliore nettement les capacités de mouvement des articulations.

Par ailleurs, il a été observé dans le groupe traité par Harpadol®, une baisse significative de la consommation en anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac) et autres anti-douleurs (acétaminophène-caféine) comparé au groupe traité par la diacérhéine. L'harpagophyton permet donc de réduire le recours aux AINS et autres analgésiques. De plus, le taux d'événements indésirables dans le groupe traité par Harpadol® était significativement plus bas que l'autre groupe (57). Plusieurs études du même type tirent les mêmes conclusions (56).

Une méta-analyse réalisée aux Royaume-Unis en 2007, synthétise les conclusions de 14 essais cliniques réalisés entre 1966 et 2006, étudiant l'efficacité et l'innocuité de l'harpagophyton dans le traitement symptomatique de l'arthrose (53). Cette revue de la littérature a pu mettre en évidence que dans la majorité de ces études, certains critères de qualité méthodologique importants n'ont pas été respectés. Ainsi, il convient donc de mettre en garde sur les conclusions que l'on peut tirer de ces études. Des recherches cliniques supplémentaires

semblent nécessaires. Néanmoins, d'après les données des études de qualité supérieure (respectant les critères de qualité méthodologique), on peut largement supposer une efficacité de l'harpagophyton dans le traitement du principal symptôme de l'arthrose : la douleur. De plus, on peut aussi supposer une innocuité de l'harpagophyton car il est associé à un faible risque d'évènements indésirables comparé aux AINS. Néanmoins, de nouvelles preuves cliniques sont attendues (53).

J. Contre-indications

L'harpagophyton est contre-indiqué chez les patients présentant (46) :

- une hypersensibilité à la substance active.
- des douleurs articulaires accompagnées de gonflements des articulations, de rougeurs ou de fièvre.
- des calculs biliaires (risque de crise de colique biliaire car l'harpagophyton augmente la production de bile).
- des ulcères gastro-duodénaux.

K. Effets indésirables

Bien qu'ils soient peu fréquents, des effets indésirables suite à la consommation d'harpagophyton ont été rapportés (46) :

- principalement des symptômes gastrointestinaux avec des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements.
- des effets sur le système nerveux central avec des maux de tête et des vertiges.
- des réactions d'hypersensibilités avec notamment des éruptions cutanées, des crises d'urticaires et des œdèmes.
- des cas d'hypertension artérielle.

Une revue de 2008 a analysé l'innocuité de l'harpagophyton à partir des données disponibles depuis 1985 (58). Celle-ci a montré une incidence d'effets indésirables très faible avec l'harpagophyton, seulement quelques cas d'effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant, dans la plupart de ces études, l'harpagophyton est évalué à court terme. Aucune donnée de sécurité sur l'usage de cette plante à long terme n'est encore disponible.

Par ailleurs, aucune donnée sur une éventuelle mutagénicité ou cancérogénicité de l'harpagophyton n'est disponible (38).

L. Précautions d'emploi

L'usage d'harpagophyton est déconseillé dans les situations suivantes (46)(59) :

- pendant la grossesse et l'allaitement (manque de données).
- chez les enfants et adolescent de moins de 18 ans (manque de données).
- patients atteints de calculs biliaires (contre-indication).
- patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux ou de reflux gastro-œsophagiens (contre-indication).
- patients diabétiques (interaction).
- patients souffrant de pathologies cardiovasculaires (interaction) ou d'hyper/hypotension artérielle (effet indésirable).
- patients souffrant de dysthyroïdie.

Par ailleurs, aucune étude ne vient documenter un éventuel effet de l'harpagophyton sur la fertilité ou sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Et aucun cas d'overdose d'harpagophyton n'a été rapporté (46).

M. Interactions

A ce jour, aucune interaction médicamenteuse grave n'a été rapportée. Cependant, il existe entre l'harpagophyton et les médicaments conventionnels des interactions possibles que l'on peut diviser en deux parties.

Des interactions pharmacodynamiques où l'harpagophyton amplifie ou, au contraire, s'oppose à l'effet du médicament. C'est le cas avec :

- les antidiabétiques oraux : l'harpagophyton est hypoglycémiant. En cas de prise concomitante avec un médicament hypoglycémiant, il potentialise son effet. En cas d'association, il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et les signes cliniques d'hypoglycémies (42)(60).
- les inhibiteurs de la pompe à protons (=IPP) : l'harpagophyton augmente la sécrétion d'acides gastriques. En cas de prise concomitante avec un antiacide, il inhibe son effet. En cas d'association, il est recommandé de surveiller les signes de leur inefficacité (douleurs gastriques non soulagées, reflux gastro-œsophagiens) (42).
- les anticoagulants oraux avec notamment la warfarine : l'harpagophyton augmente le risque de saignement en tant qu'inhibiteur de COX-2. En cas de prise concomitante avec un anticoagulant (ou certains AINS), il potentialise son effet. Un cas d'interaction entre la warfarine et l'harpagophyton a été recensé avec l'apparition d'un purpura. En cas d'association, il est recommandé de surveiller les signes cliniques d'hémorragies (42).

- les antiagrégants plaquettaires : théoriquement, l'harpagophyton augmente l'effet antiagrégant. Cependant, en prise concomitante avec l'aspirine, il n'augmente pas le risque de saignement. En cas d'association, il est tout de même recommandé de surveiller les signes cliniques d'hémorragies.

Des interactions pharmacocinétiques où l'harpagophyton modifie le devenir du médicament dans l'organisme. C'est le cas avec :

- les antiarythmiques : l'harpagophyton diminue leur absorption et donc leur effet. En cas de prise concomitante avec un antiarythmique, il est recommandé de surveiller les signes de leur inefficacité (troubles du rythme) (42).
- les traitements des affections de la thyroïde : l'harpagophyton interfère dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. En cas d'association, il est recommandé de surveiller biologiquement l'efficacité du traitement.

Toutes associations entre ces médicaments et l'harpagophyton sont à éviter dans la mesure du possible (en fonction de la balance bénéfique/risque).

L'avis du médecin ou d'un professionnel de santé est primordial avant toute prise d'harpagophyton ! La survenue d'effets indésirables à la suite de la prise d'harpagophyton doit aussi être signalée.

II. Le Cassis

A. Description générale

Le cassis est une plante appartenant à la famille des *Grossulariaceae*. Son nom latin est *Ribes nigrum* L. Le genre botanique *Ribes* signifie "arbrisseau d'ornement" et le mot *nigrum* signifie "noir". Littéralement, on peut traduire *Ribes nigrum* par "arbrisseau d'ornement noir", appelé ainsi pour la couleur de ses baies. De plus, *Ribes* viendrait du mot arabe *ribas* signifiant "aigre". Par ailleurs, le nom "cassis" viendrait du latin *cassia* faisant référence à la casse, un autre fruit ayant des vertus médicinales quasi similaires (laxatives). Le -s final reste lui inexpliqué. La famille des *Grossulariaceae* ne comprend qu'un seul genre : le genre *Ribes*. Environ 200 espèces font partie de ce genre, dont *Ribes nigrum*, la plus connue.

En France, le cassis est parfois aussi appelé "groseillier noir" ou "cassissier". Moins communément, il peut porter le nom de "gadellier noir". Les anglophones le connaissent sous le nom de *blackcurrant* (38)(61)(62).

B. Origine et habitat

A ne pas confondre avec la commune des Bouches-du-Rhône (et son célèbre port de pêche), le cassis est un arbuste originaire du Nord de l'Europe et de l'Asie (Europe et Asie septentrionale). A l'état sauvage, on le retrouve aussi en Europe centrale et orientale ainsi qu'au nord-est de la France (Lorraine et Alsace) (41).

Le cassis est souvent cultivé dans les régions tempérées de préférence sur des sols argileux, humides, ombragés et bien drainés. On retrouve sa culture dans plusieurs pays d'Europe centrale et plus particulièrement en Côte d'Or où le cassis est cultivé pour ses fruits alimentaires et pour la préparation de liqueurs ou confitures. La ville de Dijon en a fait sa spécialité. La Pologne, la Hongrie, la Roumanie et l'ex-Yougoslavie cultivent également le cassis (41).

C. Histoire

Pour l'alimentation, les baies de cassis sont consommées depuis toujours sous des formes très variées. On les retrouve simplement comme fruits de table mais aussi transformées en confiture, en gelée, en liqueur, en sirop, en jus ou encore en vinaigre. Les feuilles de cassis, elles, sont, consommées en infusion. Au XVIIIe siècle, la crème de cassis fut inventée et donna naissance, après l'ajout de vin blanc, au kir. Les français le considéraient alors comme leur apéritif préféré après le pastis (63)(64).

En phytothérapie, les baies de cassis sont connues depuis des siècles pour leur usage contre les diarrhées, les maux de gorges, les infections respiratoires, ainsi que pour renforcer les vaisseaux sanguins et faire baisser la pression artérielle. Quant aux feuilles et racines de cassis, les herboristes français les utilisaient traditionnellement pour soulager les inflammations d'origines articulaires (rhumatismes, arthrites, goutte) (63).

C'est au XIII^e siècle que l'on retrouve la première trace historique du cassis pour son usage en phytothérapie. Il s'agit du témoignage de l'allemande Hildegarde de Bingen dans lequel elle décrit l'action thérapeutique des feuilles de cassis et les recommande dans le traitement de la goutte (65).

En 1612, le docteur Forestus démontra l'usage thérapeutique des feuilles de cassis pour ses propriétés diurétiques. Mais c'est en 1712 qu'un premier ouvrage décrivant les nombreuses vertus du cassis est publié : "Les propriétés admirables du cassis" écrit par l'abbé Pierre Bailly de Monteran. Le cassis commença alors à être réputé pour ses nombreuses vertus médicinales et sa culture fut généralisée. Il est consommé comme panacée (contre les migraines, les fièvres et les rhumatismes) sous ses formes très variées (62)(65).

Mais il faudra attendre les années 1990 pour que des études pharmacologiques poussées soient menées afin d'établir l'intérêt des feuilles de cassis dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses (65).

D. Description botanique

Le cassis est un arbrisseau fruitier, vivace, touffu et non épineux atteignant en général une hauteur de 1 à 1,5 m. Les racines s'enfoncent dans le sol à une profondeur de 20 à 40 cm et ne s'étendent pas plus de la largeur des structures aériennes. Les feuilles sont caractéristiques de la plante. Elles sont odorantes, pétiolées, composées de 3 à 5 lobes triangulaires, dentées sur les bords et dont le lobe médian terminal est le plus grand. Le limbe peut mesurer jusqu'à 10 cm de long et 12 cm de large. Leurs faces inférieures sont claires (ou pâles), pubescentes (recouvertes de poils sécréteurs), parcourues de nervures brunes, très saillantes et anastomosées (61)(62).



Figure 14 : Photographie de feuilles de *Ribes nigrum* (41).

Les fleurs, jaunes rougeâtres à l'intérieur et verdâtres à l'extérieur, sont très mellifères. Elles se disposent en forme de grappes pendantes comportant 5 à 10 fleurs. Le calice (ensemble des sépales) est velu, plus long que la corolle (ensemble des pétales) (62).

Les fruits, appelés "cassis", sont des baies noires sphériques et globuleuses mesurant de 10 à 15 mm de diamètre. Ils sont surmontés des restes du calice. Au microscope ou à la loupe, on peut observer que les feuilles, les fruits et les bourgeons sont tous munis de glandes sécrétrices, jaunes et odorantes (62).



Figure 15 : Photographie de fruits de *Ribes nigrum* (41).

E. Partie utilisée

En phytothérapie, ce sont principalement les feuilles de cassis qui, une fois séchées, sont utilisées pour leurs actions thérapeutiques. Selon la 8^e édition de la pharmacopée européenne, la feuille séchée de *Ribes nigrum* doit contenir au minimum 1% de flavonoïdes, exprimés en isoquercitroside (38).

Cependant, selon la pharmacopée française, la feuille séchée de *Ribes nigrum* ne doit pas contenir moins de 1,5% de flavonoïdes, exprimés en rutine (66).



Figure 16 : Photographie de feuilles séchées de *Ribes nigrum* (41).

Les fruits, les bourgeons et les pépins du cassis sont également utilisés pour leurs propriétés médicinales respectives (62).

F. Composition chimique

La composition chimique varie en fonction de l'organe considéré :

1. Les feuilles

Elles renferment de nombreux flavonoïdes (38)(41)(61)(66) :

- l'hypéroside.
- des dérivés du kaempférol et du quercétol.
- une flavanone : sakuranétine.
- des flavanols : catéchol et gallocatéchol principalement.
- des hétérosides du myricétol, de l'isorhamnétol et de l'isoquercétol.
- des proanthocyanidols (précurseurs des tanins) avec particulièrement des prodelphinidols dimères et trimères.

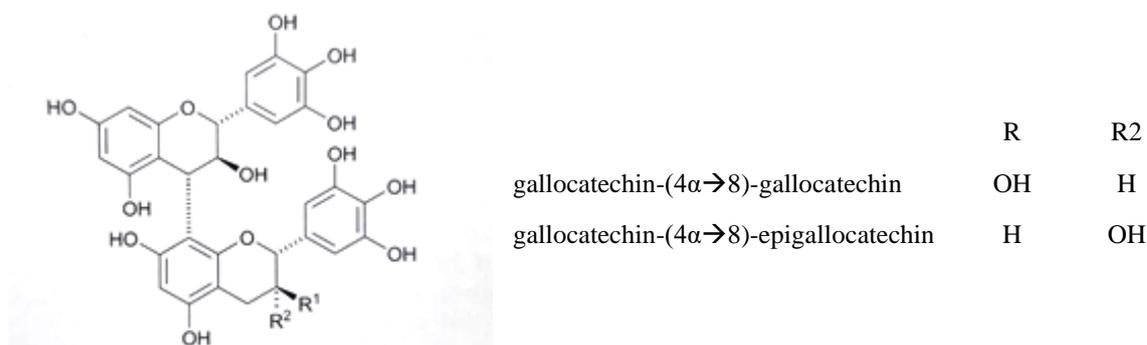


Figure 17 : Structure de prodelphinidols retrouvés dans les feuilles de *Ribes nigrum* (41).

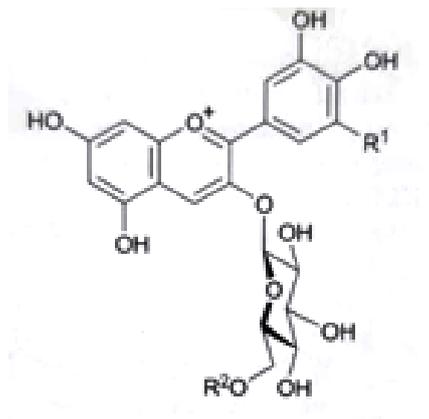
- des acides-phénols, avec particulièrement : des dérivés d'acide hydroxycinnamique avec l'acide chlorogénique et ses dérivés (acide isochlorogénique et néochlorogénique), les acides caféique, férulique, gallique, gentisinique et coumarique.

Des traces d'huiles essentielles sont aussi retrouvées (avec près de cinquante composés identifiés).

2. Le fruit

Le fruit du cassis est principalement riche en (38) :

- sucres (entre 10 et 14%).
- acides organiques (2,5%).
- acide ascorbique. Le cassis détient le record des fruits français les plus riches en vitamine C.
- dérivés polyphénoliques, avec principalement des anthocyanosides.



	R ¹	R ²
cyanidin 3-glucoside	H	H
cyanidin 3-rutinoside	H	α -Rha
delphinidin 3-glucoside	OH	H
delphinidin 3-rutinoside	OH	α -Rha

Figure 18 : Structure d'anthocyanidosides retrouvés dans les fruits de *Ribes nigrum* (41).

En plus faible quantité, on retrouve également (61)(63)(67) :

- des caroténoïdes (provitamine A).
- de la vitamine E.
- de la vitamine B5.
- du potassium.
- du phosphore.
- du fer.

3. Le bourgeon

Le bourgeon du cassis est principalement riche en huiles essentielles qui diffèrent selon la variété. Des flavonoïdes sont aussi présents, peu différents de ceux retrouvés dans les feuilles ou le fruit (61).

4. Huile de pépins

La teneur en huile des graines de cassis est de 16 à 33% selon la culture et le pays d'origine. Cette huile est riche en acides gras essentiels (AGE) avec notamment (38)(61)(67) :

- des oméga-6 : l'acide linoléique et l'acide gamma-linolénique (11 à 20%).
- des oméga-3 : l'acide alpha-linolénique et l'acide stéaridonique.

Sa teneur en acides gras poly-insaturés (AGPI) est d'environ 80%.

On note également la présence :

- de tocophérols (>1%) avec la vitamine E (alpha-tocophérol).
- de phytostérols.

G. Indications

En 1998, la commission européenne du ministère de la santé allemande admet l'usage traditionnel des feuilles de cassis contre "la diarrhée aiguë et l'inflammation de la bouche et de la gorge" (68).

En France, l'agence du médicament (ancien nom de l'ANSM) rédige une "Note explicative" en 1998, revendiquant l'usage traditionnel (par voie orale) des feuilles de cassis dans les 4 indications suivantes (38) :

- faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
- traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (par voie locale également).
- favoriser l'élimination rénale d'eau.
- adjuvant des régimes amaigrissants.

La même "Note explicative" revendique également l'usage traditionnel (par voie orale et locale) des fruits du cassis dans les 2 indications suivantes (38) :

- le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies.
- les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes ou la symptomatologie hémorroïdaire.

En 2003, l'ESCOP a établi la monographie des feuilles de *Ribes nigrum* et reconnaît leur usage traditionnel dans une seule indication, comme "adjuvant dans le traitement des affections rhumatismales" (38).

Dans la même année, les feuilles et fruits de cassis sont introduits dans la liste A de la pharmacopée française et font l'objet d'une monographie.

C'est seulement en 2010 que le comité des médicaments à base de plantes (=HMPC) de l'EMA reconnaît et recommande l'usage traditionnel des feuilles de cassis par voie orale dans "le traitement des douleurs articulaires mineures" et également "comme adjuvant dans le traitement des troubles urinaires mineurs, en tant que diurétique" dans la limite de 4 semaines (68).

Par ailleurs, la gemmothérapie commence à voir le jour. On utilise les bourgeons pour sa richesse en huiles essentielles dans des indications variées, encore non justifiées. Cependant, pour des raisons économiques, l'huile de cassis n'est quasiment plus utilisée. Les huiles d'onagres ou de bourraches, moins onéreuses, sont préférées (38).

H. Propriétés

1. Anti-inflammatoire

En 1989, Declume C. a réalisé une étude au laboratoire de pharmacologie de Toulouse sur un œdème de la patte de rat induit par le carraghénane (69). Celle-ci a montré une activité anti-inflammatoire significative d'un extrait hydroalcoolique de feuilles de cassis semblable à celle observée avec deux AINS de référence, l'indométacine et l'acide niflumique, lors d'un traitement chronique. Puis, en plus d'être aussi efficace, l'extrait de feuilles de cassis a montré qu'il était dénué d'effet ulcérogène comparé aux AINS, même à forte dose lors de traitement chronique.

Une étude réalisée au laboratoire de physiologie humaine de Liège en 2002 par Garbacki N *et al.* a analysé les effets *in vitro* des prodelphinidols, isolés à partir des feuilles de cassis, sur des chondrocytes humaines en culture (10 à 100 µ/ml) (70). Celle-ci a montré qu'ils stimulent la production de PG et de collagène de type II d'une part, et d'autre part, ils diminuent significativement la synthèse de PGE2 par les chondrocytes humaines en inhibant sélectivement l'activité des COX-2. Les feuilles de cassis possèdent donc des propriétés chondroprotectrices grâce aux prodelphinidols qu'elles contiennent.

Deux années plus tard, Garbacki N *et al.* ont mené une autre étude mais cette fois-ci *in vivo* pour analyser l'action anti-inflammatoire des proanthocyanidines (=PAC), isolées à partir de feuille de cassis, sur deux foyers inflammatoires chez le rat : un œdème de la patte et une pleurésie, tous deux induits par la carraghénane (71).

Le traitement par les PAC a montré d'une part, une réduction de l'œdème de la patte en fonction de la dose (10, 30, 60 et 100 mg/kg) et de la durée de traitement, et d'autre part, une réduction des lésions pulmonaires, de la formation d'exsudat pleural, de l'infiltration de polynucléaires (leucocytes), ainsi qu'une réduction des taux d'exsudat pleural de certaines cytokines (particulièrement du TNF- α , de l'IL-1 β et de CINC-1) et en oxyde nitrique (=NO). En comparaison, les rats traités à l'indométacine ont montré également une réduction de la formation d'exsudat et des concentrations en leucocytes, en TNF- α et en IL-1 β mais aussi d'IL-6 et d'IL-10 sans réduire le taux en NO.

Bien que l'effet anti-inflammatoire des PAC soit comparable aux AINS de référence, leur mécanisme d'action est quelque peu différent. Les PAC exercent donc leur activité anti-inflammatoire principalement en interférant avec la migration des leucocytes et en inhibant la libération de NO.

Pour tenter d'expliquer par quel mécanisme les PAC empêchent l'infiltration des leucocytes, Garbacki N *et al.* ont alors mené des travaux *in vitro* et *in vivo* en 2005 pour étudier les effets des PAC, isolées à partir des feuilles de cassis (72). Selon eux, l'inhibition partielle de l'infiltration des leucocytes serait liée d'une part à une diminution de la synthèse de molécules d'adhérence intercellulaire ICAM-1 et VCAM-1 (normalement exprimé à la surface des cellules endothéliales), et d'autre part, liée à la modulation du TNF- α induite par la transcription du VEGF.

2. Analgésique

En 1993, Mongold *et al.* ont rapporté par des études *in vivo* les effets analgésiques d'extrait de feuilles séchées de *Ribes nigrum* dans le test de résistance induit par l'acide l'acétique et dans le test de réponse à la plaque chauffante chez la souris (66).

3. Antioxydante

Une étude récente (2014) menée *in vitro* par Bonarska-Kujawa *et al.* a mis en évidence l'activité antioxydante d'extrait de feuilles de cassis (66). Dans cette étude, des érythrocytes de porc ont été exposés aux rayonnements UV, induisant des radicaux libres. La fraction polyphénolique d'extrait aqueux de feuilles de cassis semblait alors protéger ces érythrocytes en renforçant leur membrane et en induisant des echinocytes.

La même année et toujours *in vitro*, Cyboran *et al.* révèle l'activité antioxydante d'extrait de feuilles de cassis (principalement des flavonols) en protégeant les membranes érythrocytaires et lipidiques contre l'oxydation induite par des agents oxydants chimiques (66).

En 2013, des chercheurs japonais ont analysé l'activité antioxydante de 14 composés isolés à partir d'extraits de feuilles de cassis en effectuant des essais de piégeage soit des anions superoxydes, soit des radicaux libres de DPPH (73). En conclusion, la ribesine D et la ribesine G sont les deux composés avec une activité antioxydante la plus puissante (dans le piégeage des anions superoxydes).

4. Antihypertenseur

Une étude danoise de 1977, réalisée *in vivo* par Nielsen IL *et al.* a démontré et attribué aux extraits de feuilles de cassis une activité hypotensive chez le chat (à une dose orale de 400 mg/kg) comparable au traitement de référence de l'époque (tolazoline à 0,75 et 1 mg/kg). L'activité hypotensive de l'extrait de feuille de cassis était d'ailleurs plus longue (20 min au lieu de 5 minutes pour la tolazoline) (61).

Cette activité hypotensive de l'extrait de feuille de cassis a été confirmée, toujours *in vivo*, dans une étude menée par Lasserre B *et al.* en 1983 où la dose de 360 mg/kg en intraveineux a diminué jusqu'à 45% la pression artérielle chez le rat normotendu (67).

5. Diurétique

Lasserre B *et al.* ont également mis en évidence les propriétés diurétiques du cassis. En effet, l'activité diurétique de l'extrait fluide de feuille de cassis à une dose de 1,500 mg/kg était comparable à celle du furosémide à une dose de 50 mg/kg (67).

6. Autres propriétés

Le cassis possède également des propriétés angioprotectrices (dus aux flavonoïdes et aux anthocyanes des fruits), antibactériennes et antivirales (essentiellement dues aux huiles essentielles des bourgeons mais également aux fruits du cassis), antihelminthes (feuilles) et anticancéreuses (fruits) (66)(67).

De plus, les anthocyanes du cassis ont une action sur l'acuité visuelle. Ils améliorent la vision crépusculaire (en diminuant le temps d'adaptation à l'obscurité), diminuent la fatigue visuelle (38), et améliorent le champ visuel des patients atteints de glaucome à angle ouvert (74).

I. Evaluation clinique

A ce jour, le cassis n'a fait l'objet d'aucune étude clinique. Aucune donnée n'est alors disponible. L'usage traditionnel du cassis repose uniquement sur les données pharmacologiques établies *in vitro* et chez l'animal ainsi que sur les informations tirées des monographies, pharmacopées et des manuels existants (66).

J. Toxicité

Les données toxicologiques d'extraits de feuilles de cassis sont limitées. Quelques études ont été néanmoins menées chez la souris ou le rat pour tenter d'évaluer sa toxicité éventuelle. Selon ces études le cassis n'entraîne aucun signe majeur de toxicité ni d'ulcération gastrique, même à de fortes doses et à une longue durée d'administration (6 mois). L'utilisation des feuilles de cassis en phytothérapie semble être sûre. Aucun effet indésirable n'a été signalé après leur utilisation, même sur le long terme (66).

Néanmoins, en raison du manque de données, l'usage des feuilles de cassis est tout de même déconseillé :

- chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (66).
- chez les femmes enceintes et allaitantes (63).

K. Contre-indication

L'usage de feuilles de cassis est contre indiqué chez les personnes présentant (66) :

- une hypersensibilité à la substance active.
- une insuffisance cardiaque ou rénale grave (avec un œdème) chez qui une consommation réduite en liquide est recommandée.

III. Le curcuma

A. Description générale

Curcuma est un genre botanique de plante appartenant à la famille des *Zingiberaceae* (famille du gingembre). A ce jour, plus d'une centaine d'espèces de curcuma sont répertoriées. La plus connue et la plus consommée est *Curcuma longa* L. aussi désignée par un synonyme : *Curcuma domestica* Valetton. Par ailleurs, d'autres espèces apparentées sont aussi largement utilisées, comme le *Curcuma xanthorrhiza* ou le *Curcuma aromatica* (61)(67).

A l'origine, "curcuma" vient de l'arabe كركم, *kourkoum* et plus récemment (1559) de l'espagnol *cúrcuma*. (75). En France, le curcuma est aussi couramment nommé "Safran des Indes" en référence à ses origines indiennes et à sa couleur jaune d'or caractéristique : "Safran" venant du Perse *za'farân* et signifiant "jaune". En anglais, il porte le nom de *Turmeric*, hérité du latin *terra merita*, ancien nom courant donné aux racines de la plante à cause de son aspect terreux et de ses grandes vertus qui lui sont propres. En Inde, on le retrouve sous son nom populaire *Haldi* ou plus anciennement *Haridra* (61)(67).

B. Origine et habitat

Le curcuma est originaire des régions tropicales et subtropicales d'Asie du Sud, particulièrement d'Inde mais aussi de Malaisie, de Chine, d'Indonésie, du Sri Lanka, de Thaïlande et des Philippines. Il est cultivé principalement dans ces pays mais sa culture est aussi présente en Afrique (à Madagascar) et aux Antilles. L'Inde est le premier et le plus important producteur mondial de curcuma (38).

Le curcuma pousse préférentiellement sur des sols bien drainés, fertiles ou argileux, sous un climat humide et chaud. Les régions tropicales et subtropicales lui conviennent parfaitement, à condition qu'il y ait de bonnes précipitations (61).

C. Histoire

A l'origine, dans les pays asiatiques et plus particulièrement en Inde et en Chine, le curcuma est utilisé à des fins culinaires, en tant qu'épice pour sa saveur, en aromatisant les aliments. Il est l'ingrédient indispensable à la poudre de curry (ou carry), et lui donne d'ailleurs sa couleur jaune caractéristique. Le curcuma est aussi utilisé pour sa couleur, soit sous forme de poudre, soit sous forme d'extrait d'oléorésine, comme agent colorant jaune (colorant alimentaire E100) (67).

En médecine chinoise et ayurvédique (médecine traditionnelle indienne), le rhizome de *Curcuma longa* est utilisé depuis l'antiquité comme antioxydant et comme anti-inflammatoire dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, mais aussi contre les flatulences, la jaunisse, les difficultés menstruelles, l'hématurie, les hémorragies et les coliques. Par voie externe, il est également utilisé, en onguent, contre les maladies de la peau (76). Par ailleurs, en observant l'ensemble des données historiques sur l'usage de *Curcuma*

longa à des fins médicinales, on remarque qu'il a toujours été, et cela depuis très longtemps, utilisé contre les troubles dyspeptiques (sa principale indication) (77).

En Europe, malgré le peu de preuves scientifiques, le curcuma est utilisé depuis longtemps contre les troubles dyspeptiques, les problèmes de peau, les maladies du foie et les infections.

Depuis des dizaines d'années, le curcuma fait l'objet de nombreuses recherches. Différents principes actifs sont alors mis en évidence, avec principalement les curcuminoïdes dont la curcumine en est le composant majoritaire. De façon générale, les propriétés thérapeutiques du curcuma sont attribuées à l'ensemble des composés présents dans son extrait ("le *totum* de la plante"). Cependant, la recherche montre que la majorité des activités pharmacologiques seraient principalement due à la curcumine. Par ailleurs, les huiles essentielles font elles aussi partie des composants actifs du curcuma, avec notamment le zingibérène, la sumérone et l'atlantone (76).

A ce jour, les effets antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux de la curcumine sont largement reconnus et démontrés grâce à la recherche préclinique (*in vitro* et chez l'animal). Du fait de ses effets, la curcumine représente un candidat potentiellement majeur à la fois dans la prévention et dans le traitement de maladies très diverses, allant du cancer aux maladies diabétiques, cardiovasculaires, auto-immunes et neurologiques. Je dis bien "potentiellement" car la recherche clinique (chez l'homme) de la curcumine, reste pour le moment peu convaincante. Malgré des publications par milliers démontrant ses multiples potentialités, aucune application thérapeutique de la curcumine n'a été établie. Des études cliniques de qualité et de grande envergure sont nécessaires pour nous permettre d'étayer nos connaissances sur l'usage thérapeutique du curcuma (9)(76).

D. Description botanique

Le curcuma (*Curcuma longa* L.) est une plante herbacée vivace atteignant une hauteur de 1 à 1,5 m. Elle est caractérisée par un rhizome complexe, charnu et écaillé, porteur de nombreuses racines. L'ensemble de ce rhizome est constitué d'un rhizome primaire ovale ("curcuma rond") sur lequel il se forme, à maturité, de nombreux rhizomes tubérisés secondaires, plus ou moins cylindriques, en forme de doigts ("curcuma long"). Ces rhizomes secondaires sont de couleurs brun-grisâtres en surface et jaune-orangés à l'intérieur. Ils peuvent atteindre une épaisseur de 15mm et une longueur de 4cm (38)(41)(61)(78).



Figure 19 : Photographie de rhizome de *Curcuma longa* L (41).

Le curcuma possède de longues feuilles vertes (jusqu'à 1,2 m de long) alternes, distiques, engainantes, penninerves et à limbe elliptique ou oblong. Ses fleurs sont blanches à jaunâtres, zygomorphes, groupées en épi conique et entourées de bractées roses. Elles possèdent 3 sépales soudés, une corolle à 3 grands pétales jaunes, un androcée à une seule étamine fertile et à plusieurs staminodes (étamines stériles) formant un labelle pétaloïde, et un gynécée à 3 carpelles. Son fruit est une capsule globuleuse contenant de nombreuses graines arillées (38)(41)(61)(78).



Figure 20 : Photographie de *Curcuma longa* L (41).

E. Partie utilisée

En phytothérapie, c'est le rhizome de *Curcuma longa* L. (= *C. domestica* Valetton) qui est utilisé. Plus particulièrement, c'est le rhizome entier (primaire et secondaire) débarrassé des racines et de la partie externe de l'écorce qui, une fois cuit à l'eau bouillante ou à la vapeur puis séché, est utilisé pour ses propriétés thérapeutiques (38).

Selon la 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne publiée en janvier 2015, le rhizome de *Curcuma longa* contient au minimum 25 ml/kg d'huile essentielle et au moins 2% de dérivés du dicinnamoylméthane, exprimés en curcumine (38).



Figure 21 : Photographie de rhizome séché de *Curcuma longa* L (41).

F. Composition chimique

Le rhizome de *Curcuma longa* est composé de :

1. Curcuminoïdes (ou 1,7-diaryl-hepta-1,6-diène-3,5-diones)

Ces composés sont en grande partie responsables de l'ensemble des propriétés de la plante (propriétés colorante et thérapeutique). Ils sont représentés par 3 substances majoritaires : la curcumine (diferuloylméthane) et ses deux dérivés : le monodesméthoxycurcumine et le bisdesméthoxycurcumine. Des traces de dihydrocurcumine ont également été identifiées, parmi d'autres. La curcumine constitue à elle seule environ 90% de la teneur en curcuminoïdes et 3 à 5% de la masse sèche du rhizome de curcuma (77).

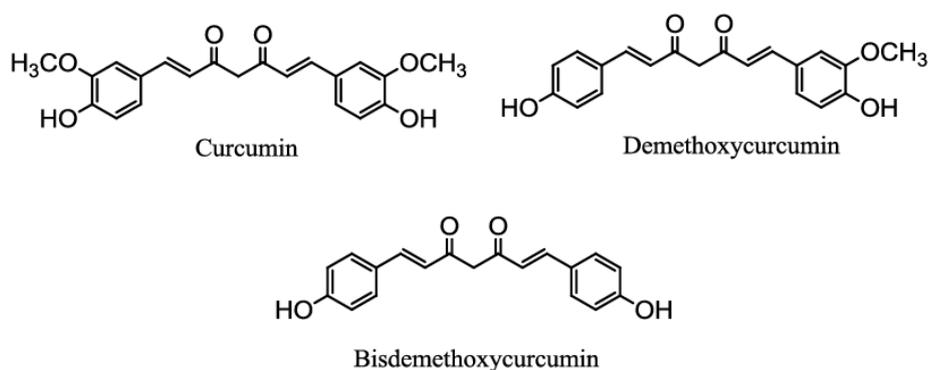


Figure 22 : Structures des 3 principaux curcuminoïdes (38).

2. Huiles essentielles

Elles constituent 5,8% de la masse totale et sont représentées majoritairement par des sesquiterpènes monocycliques (hydrocarbures) tels que le zingibérène et le curcumène (β -, Δ -, aromatique), et par des sesquiterpènes oxygénés (cétones) tels que la turmérone (α -, β -, aromatique), les atlantones et la germacrone. En plus faible quantité, de nombreux autres sesquiterpènes ont été identifiés, ainsi que des monoterpènes (l' α -phellandrène principalement) (67)(77).

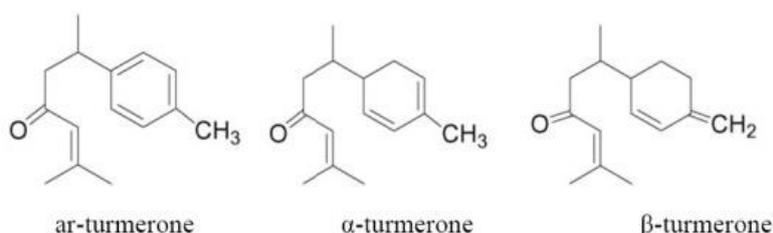


Figure 23 : Structures des différentes formes de la turmérone (41).

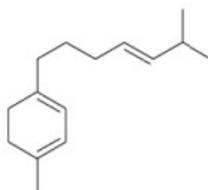


Figure 24 : Structure du zingibérène (41).

3. Glucides

Ils représentent 69,4% de la masse totale, principalement sous forme d'amidon (40 à 50% de la masse totale) (77).

Des ukonanes (arabino-galactanes) et des sucres simples sont aussi présents (38).

4. Autres constituants

- des matières minérales (3,5% de la masse totale).
- de l'humidité (13,1% de la masse totale).
- des protéines végétales (6,3% de la masse totale).
- de l'huile grasse.
- des polypeptides (77).

Selon le cultivar, l'origine géographique, la maturité du rhizome et encore d'autres facteurs, la teneur en curcuminoïdes varie énormément, mais peut atteindre 8 à 9% de la masse totale. La composition de l'huile essentielle varie beaucoup elle aussi (38).

G. Indications

Le rhizome de *Curcuma longa* est reconnu officiellement dans de nombreux pays asiatiques. On le retrouve notamment dans la pharmacopée de la Chine, dans la pharmacopée ayurvédique de l'Inde (1989) et dans le Codex des plantes médicinales du Japon. Ainsi, ces pays recommandent son usage dans un très large panel d'indications, avec notamment son usage par voie orale (mais aussi locale) dans le traitement de l'urticaire et des allergies cutanées, de l'hépatite virale, des affections inflammatoires des articulations, des maux de gorge, des plaies, des douleurs abdominales, des ictères, des douleurs rénales et de l'aménorrhée (77). Par voie locale, il est utilisé pour traiter l'acné, les plaies, les furoncles, les blisters, les ulcères, les eczéma, les piqûres d'insectes, les infections parasitaires, les hémorragies et plus spécifiquement contre l'herpès zoster et le pemphigus (76).

Actuellement, la médecine traditionnelle indienne utilise le curcuma contre les troubles biliaires, l'anorexie, la toux, les plaies diabétiques, les troubles hépatiques, le rhumatisme et la sinusite, ainsi que la coryza du chat (67).

En 1998, l'ex-agence du médicament française admet dans une "Note explicative" trois indications thérapeutiques pour lesquelles le rhizome de *Curcuma longa* peut être utilisé traditionnellement (par voie orale) :

- comme cholérétique ou cholagogue.
- dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs d'origine hépatique.
- pour stimuler l'appétit.

Le rhizome de curcuma a aussi fait l'objet d'une monographie par le HMPC de l'EMA. Celle-ci admet, uniquement sur la base de l'ancienneté d'utilisation, l'usage de rhizome de curcuma dans les deux mêmes premières indications thérapeutiques revendiquées par l'agence française du médicament. C'est-à-dire pour augmenter le flux biliaire, donc comme cholérétique (1^{ère} indication) en vue d'atténuer les symptômes de l'indigestion tels que sensation de plénitude, flatulence et digestion lente (2^{ème} indication) (38).

Enfin, l'ensemble des autorités de santé, à savoir les instances asiatiques, l'ANSM, l'EMA, l'OMS, l'ESCOP et la commission européenne du ministère de la santé allemande, toutes sont d'accord pour reconnaître l'usage du curcuma "cliniquement justifié" dans le traitement symptomatique des troubles digestifs ("digestion difficile").

H. Propriétés

1. Anti-inflammatoires

De nombreuses études *in vitro* et chez l'animal ont été réalisées depuis plus d'une cinquantaine d'années afin de démontrer l'activité anti-inflammatoire du curcuma.

A titre d'exemple, en 1976, aux prémices de la recherche, Yegnanarayan *et al.* ont testé différents extraits de *Curcuma longa* (aqueux, éther de pétrole et alcool) sur un œdème aigu de la patte de rat induit par l'injection locale de carraghénine (79). Quatre heures après l'administration intrapéritonéal de curcuma, une réduction de l'œdème a été observée. L'extrait aqueux a été le plus actif, suivi de l'extrait à l'éther de pétrole. Tandis que l'extrait alcoolique s'est montré moins efficace. Néanmoins, aucun dosage n'a permis de quantifier les principes actifs présents dans ces différents extraits.

En 1972, Chandra et Gupta ont mené des recherches sur l'huile essentielle de *Curcuma longa* (79). Celles-ci ont mis en évidence ses propriétés anti-inflammatoires et antiarthritiques par le biais de leur capacité à stimuler l'axe adénohypophysaire.

Vers la même période, des études menées à l'institut de recherche centrale de médicament de Lucknow ont permis d'identifier la curcumine, un composant important du rhizome de *Curcuma longa* qui serait le principal responsable de l'activité anti-inflammatoire des extraits de curcuma. Depuis, la recherche sur les effets thérapeutiques du curcuma s'est portée principalement sur cette molécule (79).

D'ailleurs, en 2003, Ukil A *et al.* ont réalisé une étude à l'institut Indien de biologie chimique chez des souris atteintes de colite ulcéreuse induite expérimentalement (80). Le traitement à la curcumine à 50 mg/kg pendant 10 jours a montré une réduction de l'inflammation et des lésions des muqueuses de l'intestin ainsi qu'une amélioration des symptômes.

Beaucoup d'autres études ont été menées sur des modèles d'inflammations aiguës (œdème de la patte induite par la carraghénane) et chroniques (arthrites induites par le formaldéhyde, poche de granulome ou granule de coton) chez le rat et la souris. Elles aussi ont montré une action anti-inflammatoire significative de la curcumine quasiment comparable à la cortisone, à la phénylbutazone ou à l'acide férulique (médicaments de référence) dans le traitement de l'inflammation aiguë. Dans le traitement de l'inflammation chronique, la curcumine s'est avérée également efficace mais dans une moindre mesure. De plus, la curcumine est bien mieux tolérée que ces médicaments de référence (81).

Le potentiel anti-inflammatoire puissant de la curcumine ainsi que des préparations issues du rhizome de *Curcuma longa* est donc, à ce jour, largement connu et démontré. Son usage apporterait, théoriquement, un bénéfice dans la prévention et le traitement de pathologies à composante inflammatoire. Ainsi, la recherche portée sur l'évaluation de son efficacité clinique s'est avérée très prometteuse contre différentes affections inflammatoires, notamment dans l'inflammation postopératoire, l'arthrite, les uvéites, les pseudotumeurs inflammatoires, la dyspepsie, le syndrome du côlon irritable, la maladie inflammatoire de l'intestin, la pancréatite et l'infection à *Helicobacter pylori* (81).

La recherche actuelle repose alors sur 3 points :

- expliquer par quel mécanisme la curcumine exerce son activité anti-inflammatoire.
- améliorer sa biodisponibilité.
- explorer davantage son efficacité chez l'homme.

Mécanismes d'actions :

Une revue réalisé par Nita Chainani-Wu et publiée en 2004 a tenté de résumer les données disponibles sur l'activité anti-inflammatoire de la curcumine en se basant sur des études réalisées à la fois *in vitro* et *in vivo* (82). Ainsi, la curcumine modulerait un nombre important de médiateurs impliqués dans l'inflammation : la phospholipase, la LOX, la COX-2, les leucotriènes, le thromboxane, les prostaglandines, l'iNOS, la collagénase, l'élastase, la hyaluronidase, le MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protéin 1*), la protéine inductible par l'interféron, le TNF, l'IL-12 et les MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinases*).

Par ailleurs, cette même revue a conclu sur l'innocuité de la curcumine de part des données issues d'essais réalisés chez l'homme.

Plus récemment (2009), Julie S. Jurenka a publié une revue dans laquelle elle a également examiné les données disponibles de la recherche préclinique et clinique concernant les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine (81). Elle en tire, à peu de chose près, les mêmes conclusions que la revue de Nita Chainani-Wu, à savoir que la curcumine semble être une molécule pléiotrope, c'est-à-dire qu'elle est capable d'interagir, par le biais de mécanismes complexes, avec un très grand nombre de molécules impliquées dans les processus inflammatoires. Comme dit précédemment, la curcumine exerce son activité anti-inflammatoire en régulant négativement l'activité de nombreuses enzymes, notamment la COX-2, la LOX et la phospholipase. En inhibant ces 3 enzymes, le métabolisme de l'acide arachidonique est interrompu et la production des eicosanoïdes, à savoir des prostaglandines, des leucotriènes et du thromboxane A₂, est alors diminuée.

En allant plus loin, il semblerait que l'inhibition de la COX-2 et l'iNOS serait liée au blocage de l'activation du NF- κ B. Pour ce faire, il est supposé que la curcumine bloque la phosphorylation de l'inhibiteur cytoplasmique de NF- κ B : I κ B (I-Kappa-B), empêchant ainsi sa dégradation. La translocation de la sous-unité fonctionnelle active de NF- κ B est alors ralentie, la rendant inactive. COX-2 et iNOS ne sont alors plus exprimés correctement (83).

Encore plus précisément, il semblerait que la curcumine inhibe l'activation de NF- κ B en bloquant un signal qui active l'I κ K (I-Kappa-B kinase), l'enzyme responsable de la phosphorylation de l'I κ B (84).

D'autre part, la curcumine inhibe également la production de nombreux cytokines pro-inflammatoires : le TNF- α , l'IL-1, -2, -6, -8 et -12, le MCP-1 et la protéine inhibitrice de la migration. La curcumine semble aussi réguler à la baisse des protéines kinases : les JAK (Janus kinases) qui sont des protéines impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires, et les MAPK, des protéines qui induisent la mitose des cellules (9).

De nombreux mécanismes seraient à l'origine de l'inhibition des cytokines inflammatoires par la curcumine. Plusieurs études menées *in vitro* ont alors tenté d'expliquer ces différents moyens (81). Selon elles, la curcumine inhibe l'activation de la protéine activante-1 (AP-1) dans les monocytes et les macrophages bloquant ainsi l'expression des gènes de cytokines et donc leur synthèse. La curcumine inhiberait également l'activité de la protéine kinase C (PKC), une protéine de signalisation intercellulaire impliquée dans la libération de cytokine.

2. Antioxydantes

La structure chimique de la curcumine, composée de groupes phénoliques, semble expliquer sa capacité à éliminer les radicaux libres oxygénés. En théorie, la curcumine peut éliminer les radicaux hydroxyles, l'oxygène singulet, les radicaux superoxydes, le dioxyde d'azote et le NO (76). Plusieurs études *in vitro* l'ont d'ailleurs confirmé. Selon celles de 2004 réalisées en Inde par Tilak JC *et al.* au centre de recherche atomique, la curcumine posséderait une forte capacité à piéger les radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et le NO des macrophages activés, réduisant ainsi le complexe de fer et inhibant la peroxydation lipidique (85). Cependant, la curcumine ne serait ni un piègeur efficace des radicaux hydroxyles ni un extincteur du superoxyde (77).

De nombreuses études *in vitro* et chez l'animal ont été menées afin d'évaluer le potentiel antioxydant de la curcumine (et plus largement du curcuma) et d'en expliquer les mécanismes. Différentes observations et hypothèses ont alors été émises :

- Des extraits aqueux de curcuma et la curcumine isolée possèderait une puissante activité antioxydante, comparable aux vitamines C et E (76).
- La curcumine semble renforcer l'activité d'antioxydants présents naturellement, à savoir la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (86).
- Les curcuminoïdes protégeraient l'hémoglobine de l'oxydation induite par les nitrites (86).
- La curcumine inhiberait l'activité de l'iNOS dans les macrophages (86).
- La curcumine mobiliserait la vitamine E des tissus adipeux et augmente le transport du VLDL cholestérol dans le plasma, permettant ainsi d'augmenter les concentrations en vitamine E, un puissant antioxydant (77).
- Dans des essais chez le rat, la curcumine semble protéger les cellules rénales de lésions oxydatives en inhibant la peroxydation lipidique (87).
- Toujours chez le rat, le prétraitement à la curcumine a diminué les modifications biochimiques induites par une ischémie cardiaque (87).
- Sur des cellules endothéliales aortiques bovines, la curcumine a augmenté la production d'hèmes oxygénase, une enzyme qui produit un antioxydant en situation de stress oxydant, augmentant ainsi la résistance des cellules aux dommages oxydatifs (87).

En conclusion, les propriétés antioxydantes de la curcumine et donc du curcuma sont largement démontrées par la recherche. Néanmoins, les mécanismes responsables de cet effet restent encore extrêmement complexes et variés.

3. Anti-cancéreuses

D'après les données issues de la recherche préclinique, la curcumine (et plus largement le curcuma) a largement démontré ses propriétés anti-cancéreuses. En effet, la curcumine semble avoir la capacité d'agir à tous les stades de la cancérogenèse par le biais de mécanismes divers et variés.

D'une part, la curcumine semble avoir une puissante activité antiproliférative des cellules cancéreuses en interagissant avec les différentes voies de transduction du signal du cycle cellulaire. Ainsi, la curcumine potentialiserait l'effet antitumoral de la gemcitabine, un cytotoxique couramment utilisé dans le traitement chimiothérapeutique du cancer du pancréas, du sein, du poumon et de la vessie. D'autre part, la curcumine semble posséder la capacité d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses, à la fois *in vitro* et *in vivo*, dans différents cancers comme celui du côlon, du sein, de la vessie, des neurones, des poumons, des ovaires, etc. (88).

La curcumine a donc un effet potentiellement bénéfique en tant qu'agent chimiopréventif et chimiothérapeutique. Elle est d'ailleurs bien tolérée chez l'homme et pourra donc être utilisée en synergie à la chimiothérapie. Cependant, il reste à démontrer son efficacité chez l'homme. Diverses études cliniques sont d'ailleurs actuellement en cours.

De plus, la curcumine agirait sur d'autres composantes impliquées dans la cancérogenèse, à savoir sur divers facteurs de croissance, sur des molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans la croissance tumorale, sur la mutagenèse, sur l'expression des oncogènes, sur l'angiogenèse et sur les métastases (81).

A titre d'exemple, dans une étude chinoise de 2002, ZM Shao *et al.* ont découvert sur des cellules cancéreuses humaines du sein en culture que la curcumine ralentit la croissance des cellules tumorales via l'inhibition de l'expression de deux facteurs de croissance : FGF, le facteur de croissance des fibroblastes, et VEGF, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (89).

Ainsi, selon les données issues de la recherche préclinique, il semblerait que la curcumine ralentit la cancérogenèse de plusieurs types de cancer tels que le cancer du côlon, du pancréas, de l'estomac, du foie, du sein et de la bouche. Et cela, quel qu'en soit le stade (81).

Par ailleurs, une composante inflammatoire est nécessairement présente dans la pathogénèse de nombreux cancers. Les agents pro-inflammatoires sont liés à la promotion de la tumeur. On peut alors citer trois phénomènes inflammatoires, retrouvés dans de nombreux cancers, et pour lesquels la curcumine potentialiserait son effet anticancéreux :

- l'augmentation de l'expression de COX-2.
- la production de radicaux libres par la voie lipoxygénique du métabolisme de l'acide arachidonique.
- l'augmentation de l'expression des cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) et de la PKC, participant à la prolifération des cellules cancéreuses.

De plus, on sait que le NF- κ B est un facteur clé de la transcription inflammatoire, fréquemment exprimée dans les tumeurs. Il intervient dans la prolifération, l'apoptose, l'inflammation et la réponse immunitaire des cellules cancéreuses. Or, en chimiothérapie et radiothérapie, l'objectif est d'induire leurs apoptoses. Récemment, plusieurs études précliniques et cliniques ont montré que l'expression significative de NF-KB était associée à la résistance aux chimiothérapies et radiothérapies. Ainsi, inhiber NF-KB, comme le fait la curcumine, pourrait constituer une nouvelle approche pour le traitement de plusieurs cancers. L'action chimiopréventive de la curcumine peut donc être en partie expliquée par ses propriétés anti-inflammatoires (81)(90).

Par ailleurs, les propriétés antioxydantes de la curcumine participerait également en partie à ses effets chimiopréventifs (77).

Ainsi, les capacités antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-cancéreuses de la curcumine feraient d'elle un candidat très prometteur dans la prévention et dans le traitement à la fois des cancers mais aussi des pathologies inflammatoires et dégénératives.

Néanmoins, d'après une revue norvégienne réalisée par Basnet P et Skalko-Basnet N en 2011 sur 120 essais cliniques (réalisés chez l'homme) de qualité (double insu versus placebo), la curcumine n'a pas présenté une efficacité thérapeutique significative dans le traitement que ce soit des cancers ou des pathologies inflammatoires, digne de ses propriétés révélées par la recherche préclinique. Cela serait principalement dû à sa très faible solubilité et biodisponibilité systémique, mais aussi à sa forte instabilité et réactivité. Des améliorations au niveau de sa formulation et du système d'administration (nanoparticules) sont attendues pour une meilleure absorption intestinale et cellulaire lui permettant de meilleures activités thérapeutiques chez l'homme (91).

4. Autres propriétés

Cholérétique :

En 1997, Siegers *et al.* a révélé que l'injection intraveineuse chez le rat de curcumine et d'un de ses dérivés, le bis-desméthoxycurcumine (25 mg/kg) avait pour effet, après deux heures, d'augmenter le flux biliaire de 80 et 120% respectivement. Les curcuminoïdes sont donc responsables de l'action cholérétique du curcuma (77).

En 2011, une étude plus récente, menée par Najafzadeh *et al.* montre, chez la souris, la comparaison de l'activité cholérétique entre des extraits aqueux de *Curcuma longa* et le Vérapamil, un inhibiteur des canaux calciques. Une heure après leur administration orale, l'analyse de la vésicule biliaire a révélé une accumulation de bile nettement augmentée par rapport au groupe témoin (solution saline). L'effet cholérétique observé du curcuma et du vérapamil (médicament de référence) était similaire. Les auteurs supposent que cet effet serait lié à la glycoprotéine p (77).

Hépatoprotectrices :

Les propriétés hépatoprotectrices du curcuma découlent principalement de ses propriétés antioxydantes. En luttant contre le stress oxydant, le curcuma renforce la résistance cellulaire, notamment des cellules hépatiques, aux dommages oxydatifs. Elles découleraient également de ses propriétés anti-inflammatoires, à savoir sa capacité à réduire la formation de cytokines proinflammatoires. La recherche préclinique dans les années 90 a montré que l'usage de curcumine réduisait significativement les lésions hépatiques induites expérimentalement par une variété d'hépatotoxiques, avec notamment le paracétamol (acétaminophène), la tacrine, l'alcool et la galactosamine. Cet effet du curcuma dans les maladies hépatiques n'a cependant pas été étudié chez l'homme (76)(77).

Antimicrobiennes :

A partir des données issues de la recherche préclinique, deux revues furent publiées. L'une canadienne en 2006 et l'autre en 2014 par des chercheurs malaisiens et iraniens. Ceux-ci ont décrit les activités antibactériennes, antivirales, antifongiques et antiparasitaires de *Curcuma longa* (86)(92) :

- La curcumine semble être efficace principalement contre *Helicobacter pylori*. Bien que ce résultat soit controversé, elle représente un bon complément dans le traitement symptomatique de la gastrite.
- La curcumine possède une activité inhibitrice modérée à élevée contre certains virus, notamment le VIH de type 1 et l'herpès simplex virus 2 (HSV-2).
- La curcumine possède un effet bénéfique significatif contre des espèces de *Candida* et de *Paracoccidioides brasiliensis*.
- La curcumine inhibe efficacement les parasites tels que *Plasmodium falciparum* et *Leishmania major*, ainsi que les espèces *Coccidies* et *Trypanosomes*. De plus, elle s'est avérée bénéfique dans le traitement du paludisme.
- Des bioconjugués de curcumine synthétisés ont montré une activité antibactérienne et antifongique intéressante. Certains se sont avérés plus efficaces que le céfépime (antibactérien de référence) et d'autres aussi efficaces que le fluconazole (antifongique populaire).

Antiplaquettaires :

En 2006, une étude réalisée par Lee HS a révélé les propriétés antiplaquettaires de l'ar-tumerone, un composé aromatique présent dans le rhizome de *Curcuma longa* ayant une forte capacité d'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et l'acide arachidonique. Cette inhibition serait d'ailleurs plus forte que celle due à l'aspirine. La curcumine aurait, quant à elle, le même effet mais à des concentrations plus élevées (93).

Hypoglycémique :

En 2005, Nishiyama *et al.* ont mis en évidence chez des souris atteintes de diabète de type 2 l'effet hypoglycémique d'extraits éthanoliques de curcuma, contenant principalement des curcuminoïdes et des sesquiterpénoïdes (77).

Anti-dépresseur :

En 2002, une étude chinoise réalisée par Yu *et al.* a évalué et comparé chez la souris l'action antidépresseur d'extraits aqueux de *Curcuma longa* à celle du Fluoxétine, l'antidépresseur de référence (94). Ainsi, les extraits aqueux de curcuma ont montré un effet antidépresseur dose dépendante induit par l'inhibition significative de l'activité de la monoamine oxydase A (MAO-A). A forte dose (560 mg/kg), l'effet antidépresseur des extraits de curcuma a même été plus puissant que celui du Fluoxétine et une inhibition de l'activité de la monoamine oxydase B (MAO-B) a même été observée. L'inhibition de ces enzymes entraîne une augmentation des concentrations en sérotonine, l'hormone du "bonheur".

De plus, en 2007, Xia *et al.* ont montré que l'administration chez la souris d'extraits éthanoliques de curcuma a atténué la baisse des concentrations en sérotonine, noradrénaline et dopamine, augmenté le turnover de la sérotonine, les taux de cortisol et le facteur de libération de la corticotrophine sérique. Tout cela étant induit par le stress éprouvé par la souris dans le test de nage forcée, qui consiste à placer une souris, pendant 6 min, dans un cylindre en verre rempli à moitié d'eau (95).

I. Pharmacocinétique

Wahlström B et Blennow G ont examiné en 1978 le devenir (pharmacocinétique) de la curcumine après son administration chez le rat, à savoir son absorption, sa métabolisation, sa distribution et son élimination (86) :

Absorption :

Lors de son administration par voie orale (1 g/kg), la curcumine était excrétée à 75% dans les selles et seulement une infime partie dans les urines. La curcumine est donc très mal absorbée par les intestins. Seules des traces de curcumine sont retrouvées dans le sang.

Métabolisation :

A l'ingestion de curcumine chez la souris, celle-ci est biotransformée dans l'intestin en deux métabolites : le dihydrocurcumine et le tétrahydrocurcumine, c'est la métabolisation primaire. Ces métabolites sont ensuite convertis en conjugués monoglucuronides dans le foie. C'est ce qui est montré dans une autre étude menée sur la biotransformation de la curcumine par des hépatocytes humains et de rat. Les deux principaux métabolites biliaires de la curcumine sont les glucuronides de tétrahydrocurcumine et d'hexahydrocurcumine, tous deux biologiquement non actifs. C'est la métabolisation secondaire.

Ainsi, lors de l'ajout de curcumine *in vitro* dans des suspensions d'hépatocytes isolés ou des microsomes hépatiques, 90% de la curcumine étaient métabolisés en moins de 30min. La curcumine présente dans le sang (notamment lors d'injection intraveineuse) est donc très rapidement métabolisée.

Distribution :

Lors de son administration intrapéritonéale (0,1 g/kg), la curcumine plasmatique (2,25 µg/mL après 15 min) s'est retrouvée (après 1 heure) principalement dans les intestins (177 µg/mL) mais aussi dans la rate (26 µg/mL), le foie (27 µg/mL), les reins (7,5 µg/mL) et des traces dans le cerveau.

Élimination :

Chez le rat, 75% de la curcumine administrée par voie orale est excrétée dans les selles et seules des traces sont retrouvées dans les urines.

En conclusion, en raison de sa faible solubilité, son absorption intestinale médiocre et sa métabolisation rapide, la curcumine présente une très faible biodisponibilité systémique. Plusieurs études récentes le confirment et de nombreux chercheurs tentent alors d'améliorer sa biodisponibilité tant bien que mal.

Par exemple, il a été montré que son ingestion conjointe à la pipérine, un composant du poivre, améliorerait sa biodisponibilité (multipliée par 20 lors de la prise de 2 g de curcuma associé à 20 mg de pipérine). Néanmoins, étant donné que la pipérine augmente la perméabilité des muqueuses intestinales, elle n'augmente pas uniquement l'absorption du curcuma mais l'absorption de tous les composés en général (toxines et autres médicaments) pouvant être source de problèmes de santé.

Enfin, très récemment, des nouvelles formes de curcuma sont étudiées pour être théoriquement mieux absorbées par l'intestin, avec notamment les nanoparticules et les phospholipides. Encore faut-il prouver leur efficacité et leur innocuité chez l'homme.

J. Interactions

D'après les données issues de la recherche préclinique ainsi qu'à partir des données tirées de la pharmacovigilance, le curcuma semble interagir avec les AINS et les agents antihyperlipidémiques, antiplaquettaires et immunosuppresseurs. Par ailleurs, un cas isolé d'une interaction avec la warfarine a été rapporté. Cependant, des données supplémentaires, notamment cliniques, sont nécessaires pour affirmer l'existence potentielle de ces interactions. Par ailleurs, il existe une interaction avec la pipérine du poivre noir (77).

K. Contre-indications

Aucune contre-indication n'est documentée pour l'usage du curcuma, mis à part chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active (signe d'allergie à la plante) (77).

L. Précautions d'emplois

L'usage de curcuma est déconseillé dans les situations suivantes (l'avis du médecin ou du pharmacien au préalable est recommandé) (77) :

- pendant la grossesse et l'allaitement par principe de précaution car son innocuité n'a pas été établie (hors usage alimentaire). Une étude en 1995 a cependant révélé que la curcumine et/ou ses métabolites étaient transférés aux souriceaux par lactation.
- En cas de maladies biliaires telles qu'une obstruction des voies biliaires, une cholangite, un trouble de la fonction hépatique ou un calcul biliaire (en raison de l'effet cholérétique du curcuma).
- Chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (en raison de l'absence de données adéquates).

M. Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave dans l'usage de *Curcuma longa* n'a été signalé à ce jour. Seuls des effets secondaires mineurs ont été rapportés, tels qu'une irritation gastrique, des flatulences, et une bouche sèche. En utilisation locale, de rares cas de dermatite de contact ont été rapportés (77).

IV. La reine des prés

A. Description générale

La reine des prés appartient à la famille des *Rosaceae* et son nom latin est *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (38). Etymologiquement, *Filipendula* vient du latin *filum* qui signifie "fil" et du latin *pendulus* signifiant "pendant". Littéralement, on obtient "suspendu à un fil". Cela fait sans doute référence aux tubercules suspendus aux racines retrouvés chez certaines espèces du genre (comme pour *Filipendula hexapetala*). De plus, *ulmaria* vient du mot latin *ulmus* signifiant "orme", un genre d'arbre qui possède des feuilles ressemblant fortement à celles de la reine des prés (96). Enfin, le nom "reine des prés" donné à la plante vient de son port altier, c'est-à-dire de son allure majestueuse, associé à son lieu d'habitat (61).

Autrefois, la reine des prés était connue sous le nom de "spirée ulmaire", d'où son ancien nom scientifique *Spiraea ulmaria* L. "Spirée" vient de la forme spiralée de ses fruits. C'est d'ailleurs de ce nom qu'est tiré le nom "aspirine". En effet, la reine des prés est riche en dérivés salicylés. C'est à partir de ces composés que l'aspirine fut synthétisée pour la première fois (97).

En France, beaucoup d'autres appellations sont attribuées à la plante, telles qu'ulmaire, fausse spirée, filipendule ulmaire, belle des prés, barbe des chênes, herbes aux abeilles, et d'autres encore. Pour les anglophones, la reine des prés est communément appelée *Meadowsweet*. Mais on la retrouve également sous d'autres noms : *Queen of the meadow*, *Lady of the meadow*, *Pride of the meadow*, *Bridewort*, *Meadow-wort*, etc. (98).

B. Origine et habitat

La reine des prés est très commune en France et présente partout en Europe, hormis sur le littoral méditerranéen. On la retrouve également en Asie (occidentale et septentrionale) et en Amérique du Nord (61).

C'est une plante hygrophile, c'est-à-dire qu'elle aime particulièrement les zones humides. Elle pousse alors abondamment le long des cours d'eau et des fossés, dans les prairies marécageuses, les prés ou les forêts humides (41).

C. Histoire

La reine des prés est connue depuis des siècles. A l'origine, elle était utilisée soit en tant que plante ornementale (décoration), soit en tant que condiment (plante aromatique). La reine des prés était considérée par les druides comme une des plantes les plus sacrées. C'est depuis le Moyen-âge que la reine des prés est devenue très populaire. A cette époque, elle était surnommée "herbe aux abeilles" car la reine des prés est très mellifère. On la retrouvait en abondance dans les prairies (97).

Au XVII et XVIIIème siècle, la reine des prés était connue pour être sudorique, cordiale, vulnérable et détersive mais elle n'était pour autant que très peu utilisée. C'est seulement à partir du milieu du XIXème siècle que l'intérêt thérapeutique de la plante fut véritablement révélé grâce notamment aux travaux de l'Abbé Obriat, un curé de Haute-Marne. La reine des prés était alors davantage connue, sous le nom de spirée, pour ses propriétés antirhumatismales et diurétiques (99).

Par la suite, la recherche scientifique a pu mettre en évidence la présence dans la plante de dérivés salicylés, des précurseurs de l'acide acétylsalicylique. Cette molécule de synthèse aux propriétés anti-inflammatoires est alors nommée "Aspirine" en 1899 par la firme Bayer, en référence à la spirée dont elle est originaire. Le préfixe "a" fait lui référence au groupe acétyle. La reine des prés devient la reine des pharmacies. A ce jour, l'acide acétylsalicylique est le principe actif le plus célèbre et le plus consommé au monde (97).

De nos jours, la reine des prés est utilisée traditionnellement en Europe pour ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, analgésiques et diurétiques. Ainsi, la plante serait efficace dans le traitement de diverses affections, telles que les rhumatismes, la goutte, la pneumonie, la grippe, les infections des voies urinaires, les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux, l'hyperacidité, les brûlures de l'estomac et la cicatrisation des plaies (100).

D. Indications

La fleur et les sommités fleuries sont inscrites dans la liste A de la Pharmacopée Française. L'agence du médicament (ancien nom de l'ANSM) a rédigé une "Note explicative" en 1998 dans laquelle il est revendiqué l'usage traditionnel (par voie orale) de la fleur et de la sommité fleurie de reine des prés dans 5 indications thérapeutiques (38) :

- pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
- dans les états fébriles et grippaux.
- comme antalgique pour soulager les céphalées et les douleurs dentaires.
- pour favoriser l'élimination rénale d'eau.
- dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (par voie locale aussi)

Le 12 juillet 2011, le HMPC de l'EMA a publié deux monographies établies pour la reine des prés, une pour la fleur et une pour la plante (38).

E. Description botanique

La reine des prés est une plante herbacée vivace et mellifère, mesurant 0,5 à 1,5 m de hauteur. La tige est rougeâtre, raide, anguleuse, cannelée (sillons longitudinaux, réguliers et rectilignes), glabre et creuse (excepté vers le sommet). Les feuilles sont pétiolées, alternes, imparipennées et stipulées (2 stipules angulaires brun rougeâtre). Elles sont également discolores : la face supérieure est vert foncé et glabre tandis que la face inférieure est argentée et duveteuse. Elles sont formées de 3 à 9 paires de folioles inégalement dentées, dont la terminale trilobée est la plus grande (61)(101).



Figure 25 : Photographie de feuilles de *Filipendula ulmaria*. (L.) Maxim (38).

Les fleurs sont odorantes, blanches à jaunâtres et groupées en inflorescences nommées corymbes. Plus spécifiquement, les feuilles mesurent de 3 à 6mm et sont groupées en panicules cymeuses irrégulières. Elles comportent 5 sépales velus, 5 pétales libres et évasés, de nombreuses étamines (20 à 40) de tailles inégales et nettement exsertes (beaucoup plus longues que les pétales), et un gynécée de 4 à 6 carpelles libres (38)(101).



Figure 26 : Photographie de fleurs de *Filipendula ulmaria*. (L.) Maxim (41).



Figure 27 : Dessin de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim (38).

Les fruits sont des akènes (fruit sec indéhiscent à une seule graine qui n'adhère pas au fruit), brun jaunâtre. Ils présentent une torsion hélicoïdale, c'est-à-dire qu'ils sont enroulés sur eux-mêmes en forme de spirale, d'où le nom donné à la plante (38)(101).

F. Partie utilisée

En phytothérapie, ce sont les sommités fleuries séchées, entières ou coupées, de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.) qui sont utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques (38).

Selon la 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne, elles doivent contenir au minimum 1 ml/kg d'huile essentielle (substances entraînaibles à la vapeur d'eau). Il est recommandé de les récolter aux mois de juin et juillet (38).

Les fleurs pures, les racines et les feuilles de la reine des prés sont parfois également utilisées.

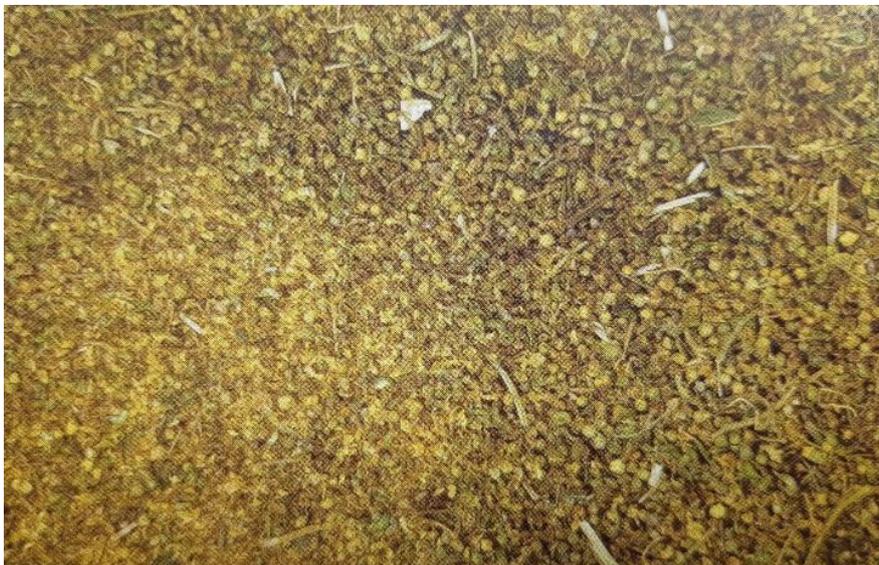


Figure 28 : Photographie de sommités fleuries séchées de *Filipendula ulmaria* (41).

G. Composition chimique

La reine des prés contient 3 principales classes de composés phénoliques :

1. Des flavonoïdes

- la quercétine
- le kaempférol
- la catéchine
- des hétérosides de flavonols (6% dans les fleurs et 1 à 3% dans les sommités fleuries) avec (38)(67) :
 - spiréoside
 - rutoside
 - hypéroside
 - épicatechine
 - quercitrine
 - apigénine
 - astagaline

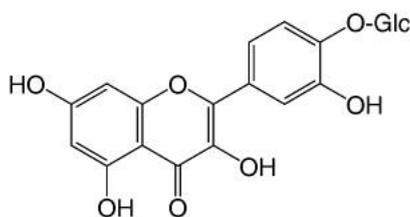


Figure 29 : Structure du spiréoside (38).

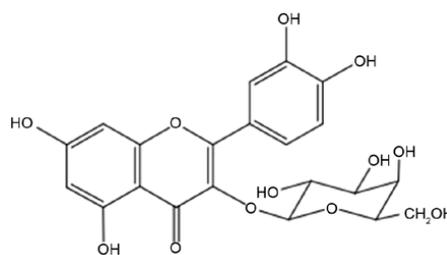


Figure 30 : Structure de l'hypéroside (41).

2. Des tanins

Ces composés donnent à la plante sa saveur astringente. Ils sont hydrolysables et en abondance (10 à 20%) avec (38) :

- les esters galliques et hexahydroxydiphéniques du glucose.
- tellimagrandin I et II.
- rugosine A, B1, B2, D, E1 et E2.

3. Des acides-phénoliques

- les acides salicylique, gallique, ellagique et protocatéchique.
- des hétérosides d'acides-phénols (=salicylés) avec (38)(67) :
 - du monotropitoside ou gaulthérine (xyloglucoside du salicylate de méthyle).
 - du spiraéine (xyloglucoside de l'aldéhyde salicylique).

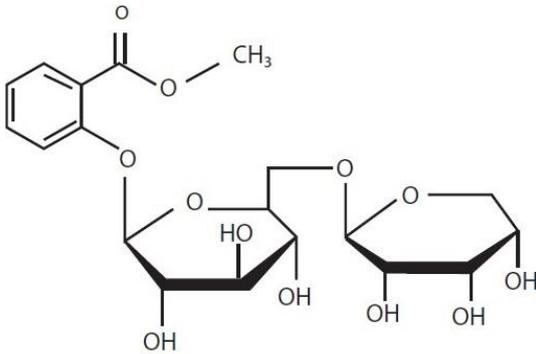


Figure 31 : Structure du monotropitoside (41).

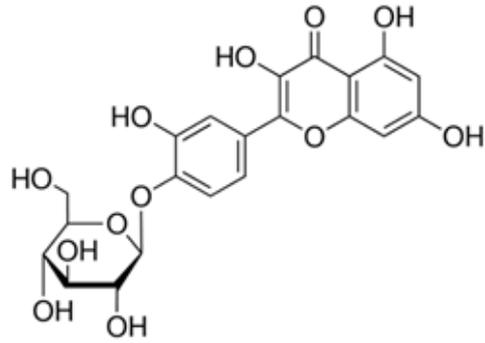


Figure 32 : Structure du spiraéine (41).

4. Autres composants

- l'huile essentielle provenant des hétérosides d'acides-phénols, obtenue par hydrodistillation des fleurs séchées. Elle renferme essentiellement (38)(67) :
 - de l'aldéhyde salicylique (75%)
 - du salicylate de méthyle
- des traces de coumarine
- de l'acide ascorbique
- du mucilage
- des glucides
- des minéraux : fer, soufre, calcium.

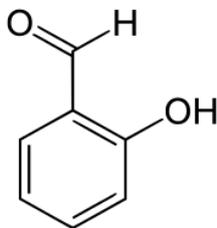


Figure 33 : Structure de l'aldéhyde salicylique (38).



Figure 34 : Structure du salicylate de méthyle (41).

H. Propriétés

Selon le rapport d'évaluation de l'EMA sur la reine des prés, de façon générale, les activités pharmacologiques des préparations à base des sommités fleuries ou à base des fleurs pures de la reine des prés semblent tout à fait comparables (102). La commission européenne du ministère de la santé allemande a d'ailleurs établi une seule monographie décrivant le même usage pour les 2 types de préparations, mais avec une posologie quotidienne différente (2,5 à 3,5 g de fleurs équivaut à 4 à 5 g de sommités fleuries) (102).

1. Anti-inflammatoire

En Europe, la reine des prés est utilisée traditionnellement dans le traitement de maladies inflammatoires pour ses propriétés antipyrétiques, analgésiques, astringentes et antirhumatismales.

Beaucoup d'études menées *in vitro* ont permis de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire d'extraits de reine des prés et tentent d'expliquer les mécanismes responsables de cet effet. Cependant, il convient d'interpréter ces résultats avec prudence car les essais *in vitro* ne prennent pas en compte les modifications métaboliques des composés que l'on retrouve lors d'essais *in vivo*. C'est pourquoi davantage d'essais chez l'animal mais surtout chez l'homme doivent être effectués pour confirmer l'activité anti-inflammatoire mise en évidence *in vitro* (100).

En 2016, Katanić J *et al.* ont évalué l'action anti-inflammatoire, à la fois *in vitro* et *in vivo*, de la reine des prés, à partir de deux types d'extraits : un extrait de feuilles et fleurs (partie aérienne) et un extrait de racines (partie souterraine), tous deux à une concentration de 50 µg/ml (100). *In vitro*, l'extrait de feuilles et fleurs de reine des prés, a présenté une inhibition de l'activité enzymatique de la COX-1 (62,84%) et de la COX-2 (46,43%). Et l'extrait de racines de reine des prés a également montré une inhibition de l'activité enzymatique des COX-1 et COX-2, mais 2 fois moins élevée (32,11% et 20,20% respectivement). *In vivo*, ces mêmes extraits ont été examinés dans l'œdème de la patte du rat induit par l'injection de carraghénane. Une diminution significative de l'œdème des pattes, mesurée pendant 24h après l'injection, a été observée pour l'extrait de feuilles et fleurs à 100 mg/kg et pour l'extrait de racine à 200 mg/kg. Cette diminution était d'ailleurs comparable à celle de l'indométacine à 10 mg/kg. À la vue des doses testées, l'indométacine montre tout de même une activité anti-inflammatoire bien plus forte que les extraits de reine des prés.

Les résultats obtenus par Katanić J *et al.* confirment les conclusions d'une étude plus ancienne de 1995 réalisée par Tunón H *et al.* dans laquelle l'activité inhibitrice de la biosynthèse des prostaglandines PGE1 et PGE2 de plusieurs plantes médicinales suédoises, dont celle de la reine des prés, a été révélée. D'ailleurs, dans cette étude, les feuilles de reine des prés avaient également inhibé significativement de 93% l'exocytose de l'élastase, une enzyme normalement relarguée par les neutrophiles sous l'action du PAF (facteur d'activation plaquettaire) lors de réactions inflammatoires (103).

Ces propriétés anti-élastiques de la reine des prés étaient d'ailleurs déjà formulées dans une étude française, menée en 1990 au laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie de Clermont-Ferrand par Lamaison *et al.* sur 42 espèces de rosacées (104). Selon elle, ces propriétés seraient liées à la teneur en tanins de la plante. Plus elle en contient, plus ses propriétés anti-élastiques sont importantes. Or, la reine des prés en contient en abondance.

Par ailleurs, en 2013 à l'Institut de l'alimentation et de la santé de Dublin, Drummond *et al.* ont incubé avec des macrophages THP1 des extraits aqueux de reine des prés, de camomille, d'écorce de saule ainsi que des composés polyphénoliques isolés (apigénine, quercétine et acide salicylique) pour examiner leurs activités anti-inflammatoires respectives (105). L'extrait aqueux de reine des prés a montré une activité anti-inflammatoire significative en réduisant la synthèse de biomarqueurs pro-inflammatoires : IL-6 et TNF- α . Quant aux composés isolés, l'apigénine et la quercétine (10 à 25 μ M) ont également réduit significativement la synthèse d'IL-6 et TNF- α .

Cette même étude a montré chez l'homme un potentiel anti-inflammatoire d'une boisson composée d'extrait aqueux de camomille, d'écorces de saule et de reine des prés. En effet, la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α) a été diminuée, la douleur a été réduite et l'état des articulations amélioré.

En 2009, des scientifiques russes ont examiné l'activité anti-inflammatoire d'extraits hydroalcooliques de différentes plantes sibériennes contenant soit des alcaloïdes, soit de l'acide salicylique (105). Parmi elles, la reine des prés, riche en acide salicylique, a inhibé significativement le développement des symptômes principaux de l'inflammation, à savoir l'exsudation, la douleur et la fièvre. Et cela d'une manière et d'une efficacité comparables aux AINS.

En 2008, toujours grâce à des chercheurs russes, l'effet anti-inflammatoire d'extraits de fleurs de reine des prés a été révélé significativement après leur administration dans l'estomac de souris à des doses différentes (10, 50, 150 et 500 mg/kg) (106). Les extraits ont stimulé les phases inductive et productive de la réponse immunitaire humorale de la souris. Ils ont diminué la synthèse de l'IL-2 par les splénocytes et inhibé totalement la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dans la réaction d'hypersensibilité de type retardée.

En outre, la reine des prés est, depuis longtemps, utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de la goutte sans explication rationnelle. Une étude néerlandaise, réalisée par F Kazazi *et al.* en 2009, a alors tenté de prouver scientifiquement cet usage traditionnel de la plante (107). On le sait, le traitement de la goutte repose principalement sur l'inhibition de la xanthine oxydase, une enzyme qui oxyde l'hypoxanthine puis la xanthine en acide urique. Les résultats de cette étude montrent que les extraits méthanoliques de reine des prés et d'une espèce apparentée (*Filipendula vulgaris*) possèdent une capacité à inhiber la xanthine oxydase, plus forte que l'allopurinol (traitement de référence). Cette activité inhibitrice serait due aux flavonoïdes, présents en grand nombre dans ces deux extraits méthanoliques de *Filipendula*, et ayant déjà été décrits comme inhibiteurs de la xanthine oxydase.

En 2013, une étude japonaise menée par Nitta Y *et al.* a mis en lumière une importante inhibition de l'activité de l'histidine décarboxylase par 4 ellagitannins majoritaires retrouvés dans des extraits de pétales de la reine des prés : la rugosine D, la rugosine A, l'ester méthylique de la rugosine A et le tellimagrandine II. Or, l'histidine décarboxylase est une enzyme indispensable à la synthèse de l'histamine, un médiateur jouant (entre autres) un rôle majeur dans le mécanisme de l'inflammation (108).

Enfin, l'ensemble de la recherche récente et actuelle a permis de mettre en évidence le potentiel anti-inflammatoire des composés phénoliques d'origine naturelle, avec principalement les acides phénoliques, les flavonoïdes et leurs dérivés. Ils seraient des agents thérapeutiques efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires (109)(110)(111).

Il est donc logique de supposer que les propriétés anti-inflammatoires de la reine des prés seraient en partie expliquées par la présence de ces composés phénoliques (100).

De nouvelles recherches sont néanmoins nécessaires afin d'affiner nos connaissances sur leurs mécanismes d'actions et sur leur efficacité chez l'homme.

2. Anti-analgésique

En 2016, des chercheurs serbes ont évalué les activités antihyperalgésiques et antioédémateuses de l'infusion de fleurs lyophilisées de *Filipendula ulmaria* (et de *Filipendula vulgaris*) dans un modèle inflammatoire induit par l'injection de carraghénane dans la patte de rat (112). L'activité antihyperalgésique était estimée en utilisant l'aesthésiomètre de Von Frey tandis que l'activité antioédémateuse était estimée par le pléthysmomètre de Von Frey. Les deux extraits ont montré une activité antihyperalgésique significative et dépendante de la dose mais n'ont pas réduit significativement l'œdème induit de la patte du rat. Cette étude conclut donc sur une utilisation justifiée des deux espèces de *Filipendula* en médecine traditionnelle pour soulager la douleur engendrée par des maladies à composante inflammatoire.

A la même date, dans l'étude déjà décrite précédemment et menée par Katanić J *et al.* les effets analgésiques des extraits de la reine des prés ont été comparés à l'indométacine, sur la douleur stimulée par la chaleur chez l'animal (100). Une augmentation du temps de réponse a été observée pour les extraits de la reine des prés, presque autant que pour l'indométacine. La reine des prés présente donc un effet analgésique significatif.

3. Antiulcéreux

En 1980, Barnaulov et Denisenko, deux scientifiques russes, ont montré chez l'animal l'action anti-ulcérateuse des fleurs de reine des prés sous forme de décoction (1/10 et 1/20) (113). Plusieurs procédures ont été mises en place pour simuler un ulcère de l'estomac chez la souris et le rat telles que la ligature du pylore, leur immobilisation, l'injection de réserpine, de phénylbutazone, d'éthanol à 70%, de cinchophène, d'histamine et même d'acide acétylsalicylique. La décoction des fleurs de reine des prés a alors réduit l'action ulcérogène dans chacune de ces procédures en limitant la formation de lésions de l'estomac et en

favorisant même leur guérison. Néanmoins, la décoction n'a pas protégé le rat de l'action ulcérogène induite par l'injection du cinchophène et a même potentialisé celle induite par l'histamine.

D'autres études ont documenté et confirmé les effets antiulcératifs des fleurs de reine des prés, ainsi que d'autres parties de la plante (racines, feuilles). La meilleure action anti-ulcéralive étant attribuée aux extraits aqueux de fleurs de reine des prés.

Les mécanismes d'actions responsables des effets antiulcératifs des préparations à base de reine des prés sont, à ce jour, encore discutés. Ils peuvent être expliqués par la présence de flavonoïdes dans la plante. En effet, il a été montré un effet protecteur des flavonoïdes administrés par voie orale sur les lésions de l'estomac induites par la réserpine (102).

Très récemment (2018), les mêmes chercheurs serbes ayant déjà révélé les activités antihyperalgésiques de la reine des prés ont également étudié les capacités gastroprotectrices des fleurs lyophilisées de la reine des prés ainsi que des flavonoïdes et tanins isolés (en particulier le spiraeoside et le tellimagrandine) chez le rat sur un modèle de lésion gastrique aigue induite par l'éthanol (114). Les résultats montrent que ceux-ci semblent préserver l'intégrité des muqueuses prévenant ainsi l'apparition d'ulcère. Les extraits de reine des prés possèdent donc des propriétés gastroprotectrices qui seraient expliquées par la présence de flavonoïdes et de tanins.

4. Antioxydant

En 1999, l'activité antioxydante *in vitro* de 92 extraits phénoliques de matières végétales a été étudiée par Kähkönen MP *et al.* (115). La reine des prés a montré qu'elle faisait partie des plantes médicinales ayant un pouvoir antioxydant important du fait des composés phénoliques qu'elle contient.

En 2011, des essais *in vitro* ont été réalisés par Barros L *et al.* afin d'évaluer la composition chimique et l'activité antioxydante de 3 plantes, dont la reine des prés (116). La reine des prés s'est avérée être la plante la plus riche en composés connus pour leurs activités antioxydantes, à savoir des phénols, des flavonoïdes, l'acide ascorbique et des tocophérols. Ainsi, parmi les 3 plantes étudiées, la reine des prés a montré un potentiel antioxydant le plus important.

En 2015, Katanić J *et al.* ont montré une activité antioxydante importante d'extraits de la reine des prés, en particulier d'extraits de racine, étant donné leurs capacités à inhiber le processus d'oxydation des lipides (117).

L'étude des chercheurs serbes de 2018 a également montré les capacités antioxydantes *in vitro* des fleurs lyophilisées de reine des prés ainsi que du spiraeoside isolé dans les tests DPPH (piégeage des radicaux) et FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) (114).

5. Immunomodulatrice

En 1997, Halkes *et al.* ont mené une étude révélant les activités immunomodulatrices *in vitro* d'extraits de racines et de fleurs de reine des prés du fait de leurs fortes capacités à inhiber l'activité de la voie classique du système du complément (en particulier pour l'extrait à l'acétate d'éthyle). Cependant, aucun composé actif responsable de cette activité n'a été identifié (118).

Par ailleurs, une étude menée à la fois *in vitro* et *in vivo* en 1992 par Bespalov *et al.* a montré que la décoction de fleurs de reine des prés améliore l'activité de stimulation de la croissance des macrophages péritonéaux de souris (102).

6. Autres propriétés

La littérature a révélé les propriétés antibactériennes de la reine des prés. Elle serait efficace contre un bon nombre d'espèces bactériennes (119)(120). A titre d'exemple, d'après une étude australienne de 2010, la reine des prés possède une forte capacité bactériostatique contre *Helicobacter pylori* (121). Or, une gastrite à *Helicobacter pylori* représente un facteur majeur de prédisposition aux ulcères gastro-duodénaux. En inhibant sa croissance, la reine des prés participe à la prévention d'ulcères et complète ainsi ses propriétés antiulcéreuses.

Des propriétés antifongiques ont également été attribuées à la reine des prés (117).

En 2015, le potentiel neuroprotecteur de 2 plantes médicinales : l'alchémille commune et la reine des prés a été mis en évidence par Neagu E. *et al.* (122). Les extraits aqueux et éthanoliques ont montré une importante activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la tyrosinase, en plus d'une activité antioxydante. Ces 2 plantes seraient donc efficaces en tant qu'adjuvant dans le traitement de maladies neurodégénératives telles que Parkinson ou Alzheimer.

I. Evaluation clinique

De nombreuses études *in vitro* et chez l'animal ont démontré le potentiel thérapeutique de la reine des prés dans le traitement de diverses maladies, notamment pour ses propriétés anti-inflammatoires. Cependant, encore à ce jour, la reine des prés n'a fait l'objet d'aucun essai clinique véritable. Aucune donnée clinique de qualité n'est disponible sur son efficacité dans les indications pour lesquelles la plante est recommandée, notamment pour son usage traditionnel dans les affections articulaires douloureuses (102).

J. Contre-indication

La reine des prés est contre indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité aux salicylates (102).

K. Interactions

A ce jour, aucune interaction médicamenteuse n'a été documentée cliniquement avec l'utilisation de la reine des prés. En revanche, il est recommandé de prendre la préparation de reine des prés à distance des repas et de tout autre médicament en raison de la présence de tanins dans la plante pouvant interférer avec l'absorption (123).

Néanmoins, théoriquement, la reine des prés pourrait interagir avec différents médicaments :

- l'aspirine : en raison de la présence dans la plante de dérivés salicylés et d'acide salicylique. En cas d'association, leurs effets seraient additionnés et le risque de saignement augmenté (102).
- La warfarine et les héparines : en raison de la présence de dérivés coumariniques. En cas d'association, le risque de saignement est augmenté (102).

En pharmacocinétique, la reine des prés modifierait la distribution de la warfarine et de la carbamazépine en interférant au niveau de leurs liaisons aux protéines plasmatiques (102).

L. Effets indésirables

D'après les données obtenues à partir d'études expérimentales chez l'animal, d'études précliniques, et après un long usage traditionnel de la reine des prés, la plante peut être considérée comme non nocive, à condition de respecter les indications et les posologies.

Aucun effet indésirable attribué à la reine des prés n'a été rapporté (102).

M. Toxicité

Aucune donnée scientifique ne rapporte une éventuelle toxicité des préparations à base de reine des prés. Le Conseil de l'Europe classe et considère la plante en tant que source naturelle d'aromatisant, pouvant être incorporée en petite quantité aux denrées alimentaires. Si elle est utilisée correctement, la reine des prés peut être consommée en toute sécurité.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible en cas de surdosage. L'ESCOP recommande d'éviter une consommation excessive d'extraits aqueux de reine des prés en raison de leurs fortes concentrations en tanins et de la présence de dérivés salicylés (102).

N. Précautions d'emplois

L'usage de la reine des prés est déconseillé dans les situations suivantes (102) :

- pendant la grossesse et l'allaitement (innocuité non établie).
- chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans (données insuffisantes).
- chez les personnes sous anticoagulants (augmente le risque de saignement).
- chez les asthmatiques (activité bronchospastique).
- chez les personnes prenant des médicaments à base de salicylates (AINS notamment).

O. Discussion

En théorie, étant donné que la reine des prés contient des dérivés salicylés, les interactions (avec des AINS ou avec d'autres produits en contenant), les effets indésirables et les contre-indications couramment retrouvés avec l'aspirine (et liées aux dérivés salicylés) sont potentiellement les mêmes pour la reine des prés. Néanmoins, plusieurs scientifiques ont établi que les extraits de reine des prés n'en contiennent qu'une très faible quantité (inférieure à 0,5%, principalement sous forme de glycosides). Ils ne peuvent donc pas être réellement considérés comme des médicaments à base de dérivés salicylés. Ceux-ci ne joueraient pas un rôle majeur dans les propriétés données à la plante.

De plus, pour appuyer ces suppositions, on peut observer les données recueillies sur l'usage de l'écorce de saule, plante contenant une quantité plus importante de dérivés salicylés (0,5 à 10%) que la reine des prés. Selon ces données, aucune preuve d'effets indésirables, de contre-indications ou d'interactions associées aux dérivés salicylés n'existe pour les préparations à base d'écorce de saule. En conséquence, comme la reine des prés n'en présenterait qu'une faible quantité, les interactions, les contre-indications et les effets indésirables liés aux dérivés salicylés lors de l'usage d'extraits de la plante sont très peu probables.

Néanmoins, par principe de précaution, il convient ne pas faire usage de la reine des prés en cas d'hypersensibilité aux dérivés salicylés. (cf contre-indication) (102).

Troisième partie : Expérimentation à l'officine de l'usage de ces quatre plantes

I. Protocole de l'étude

Depuis maintenant des dizaines d'années, Monsieur Jean-Claude Sonntag propose à ses patients, pour soulager leurs différents maux, des mélanges de plantes qu'il compose lui-même dans sa pharmacie. Il est à l'origine de cette idée, du fait de son expérience, d'associer ces quatre plantes à visée anti-inflammatoire et de les proposer à des femmes et des hommes se présentant à l'officine pour des douleurs qui semblent être d'origine articulaire (et potentiellement de l'arthrose).

Il a donc été proposé à ces patients un mélange standard d'extraits hydroalcooliques (=EHA) de ces quatre plantes. Il est composé pour moitié d'harpagophyton (60 mL), et à volumes égaux (20 mL) de curcuma, de reine des prés et de cassis. Le tout est conditionné dans un flacon en verre teinté jaune de 125 mL. Cependant, il a été convenu au début de l'étude que la composition, les volumes des mélanges et la posologie pouvaient être adaptés en fonction des besoins des patients et des résultats obtenus. Par ailleurs, des flacons de 250 mL ont également été fournis, à la demande des patients.

Les EHA utilisés proviennent du laboratoire pharmaceutique Phytofrance® qui fabrique des EHA de qualité et issus de l'agriculture biologique. Puis, pour une utilisation plus facile et une meilleure reproductibilité par les patients, le flacon est accompagné d'une pipette standardisée graduée en gouttes, fournie par le laboratoire Boiron®.

Ainsi, un recueil de données a été effectué à la pharmacie des Thermes à Nancy par tous les membres de l'équipe officinale et en présence du patient sur une période d'environ 1 an : de Novembre 2018 à Novembre 2019.

Pour chaque participant, une fiche d'identification a été remplie afin de récolter différentes informations (voir en annexe) :

- nom, prénom, sexe, âge, taille, poids, numéro de téléphone et adresse mail.
- Prise ou non d'un traitement médicamenteux contre les douleurs et si oui, depuis combien de temps.
- Note de la douleur ressentie (de 0 à 10) avant de prendre le mélange de plantes.

Puis, à chaque fois que le patient vient se représenter à l'officine dans le cadre de la prise en charge de ses douleurs articulaires, une fiche nominative de suivi a été complétée. Dans cette fiche, plusieurs informations sont également récoltées (voir en annexe) :

- Une réévaluation de la douleur (de 0 à 10)
- La composition du mélange délivré s'il diffère du précédent
- La date de délivrance
- Les observations ou remarques éventuelles du patient ou de l'équipe.

Enfin, à la fin de la période de recueil des données, il a été décidé que je contacte par téléphone ou par mail tous les patients faisant partie de l'étude afin de récolter davantage d'informations les concernant de manière à essayer de comprendre et interpréter les raisons de l'efficacité ou non du mélange dans le soulagement de leurs douleurs articulaires.

II. Objectifs et intérêts de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un mélange de plantes sous la forme d'extraits hydroalcooliques. Étant donné son expérience et sa pratique auprès des patients, Monsieur Sonntag a choisi ce mélange de plantes pour son efficacité probable dans le soulagement des douleurs articulaires, à savoir : l'harpagophyton, le curcuma, la reine des prés et le cassis.

Ainsi, étudier l'usage de ces quatre plantes en pharmacie d'officine présente deux intérêts majeurs.

Le premier intérêt de cette étude est de mettre en avant la prise en charge des patients, c'est-à-dire de soulager les douleurs par des moyens naturels : la phytothérapie. Celle-ci désigne la médecine par les plantes, utilisée depuis l'antiquité par l'homme selon des vertus découvertes empiriquement. Il s'agit donc d'une médecine dite traditionnelle. Cependant, la phytothérapie est décrite comme non conventionnelle car elle est très rarement appuyée par des essais cliniques. Avec l'arrivée des antibiotiques et plus largement de la médecine chimique, la phytothérapie a sévèrement reculé. Mais elle revient aujourd'hui au "goût du jour" parallèlement à de nombreuses thérapies naturelles telles que la naturopathie, la gemmothérapie, l'aromathérapie, l'acupuncture, etc. Je pense que la phytothérapie et les remèdes naturels en général mériteraient d'être davantage envisagés dans la prise en charge des maux des patients. D'autant plus, qu'il y a de plus en plus de travaux scientifiques qui viennent appuyer et justifier les usages de la phytothérapie. On peut citer par exemple le curcuma, qui est la plante la plus étudiée aujourd'hui et dont près de 2000 travaux sont en cours de réalisation à travers le monde. Ou encore l'astragale aussi largement étudiée de nos jours, avec pas loin de 400 travaux scientifiques.

Ici, l'usage de plantes à visée anti-inflammatoire permettrait de diminuer la prise d'antalgiques, d'anti-inflammatoires et de corticoïdes qui sont des molécules responsables d'effets secondaires importants. D'ailleurs, beaucoup de patients ne les supportent pas, en particulier les personnes âgées. C'est pourquoi, l'usage de ces plantes représente une excellente alternative et un bénéfice incomparable.

Un autre intérêt majeur de l'étude est de valoriser le métier de pharmacien d'officine. En effet, le pharmacien a parfois été comparé, et encore aujourd'hui, à un épicier, un marchand de médicaments. C'est pourquoi, le pharmacien se doit de faire valoir ses compétences et d'améliorer l'image de marque de son métier. Ainsi, l'écoute, l'apport de conseils et l'accompagnement des patients au comptoir représentent des éléments indispensables à la valorisation du métier et permettent d'être au plus près des besoins de ses patients. En effet, leur proposer un mélange de plantes demande au pharmacien de mettre en pratique toutes ces compétences. Le métier de pharmacien ne se réduit plus alors à la seule délivrance de médicaments prescrits par un médecin. Il ne s'agit pas de remplacer le rôle du médecin, ce n'est pas une consultation mais bien la réalisation d'une activité de conseil officinal. En premier lieu, on prend le temps d'écouter et de discuter avec le patient, puis on prépare le mélange de plantes adapté à ses besoins, et enfin on lui délivre en apportant tous les conseils entourant cette délivrance. La profession de pharmacien d'officine prend alors tout son sens, se justifie et lui donne une dimension humaine et humaniste.

III. Pourquoi le choix de ces quatre plantes

Au départ, Monsieur Sonntag a sélectionné et associé ces quatre plantes pour leurs propriétés propres. En effet, elles ont toutes les quatre des propriétés anti-inflammatoires. Or, dans les douleurs articulaires, une composante inflammatoire est systématiquement présente. Apporter une action anti-inflammatoire représente donc le principal objectif du traitement. Puis, le temps et l'expérience (de Monsieur Sonntag) ont montré que ce mélange semblait efficace. La mise en place d'une expérimentation apparaît alors nécessaire afin de quantifier cette efficacité et d'en mesurer sa puissance.

Tout d'abord, c'est l'harpagophyton qui a été choisi pour constituer la moitié du mélange. Cette plante a largement fait ses preuves. Elle est mondialement reconnue. En 1998, le Ministère de la santé a donné une note favorable quant à son utilisation dans les douleurs articulaires étant donné sa forte activité anti-inflammatoire. Il s'agit d'ailleurs de la seule plante ayant jusqu'à aujourd'hui obtenu cette indication. L'harpagophyton est donc la plante incontournable du mélange pour le traitement symptomatique des affections rhumatismales douloureuses. Et c'est pour cela que le mélange est constitué à moitié d'harpagophyton.

Ensuite, pour compléter cette action anti-inflammatoire, il était logique d'ajouter au mélange la reine des prés. En effet, cette plante contient une forte quantité de salicylés. Les salicylés sont un groupe de molécules ayant des propriétés à la fois antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ainsi, on pourrait dire que la reine des prés remplace l'aspirine, en évitant d'ailleurs ses effets indésirables. La reine des prés a donc la capacité de soigner les douleurs modérées d'origine inflammatoire, au même titre que l'aspirine. Elle a également des propriétés diurétiques qui permettent d'aider, entre autres, à l'élimination des déchets formés par la dégradation du cartilage articulaire.

Enfin, le curcuma et le cassis viennent également compléter cette action anti-inflammatoire. Mais au-delà de cette action, chacune de ces deux plantes présentent des propriétés intéressantes. En effet, le curcuma a aussi été choisi en tant que draineur du foie pour ses propriétés cholérétiques. Il aide ainsi à l'élimination de l'acide urique en excès, et évite la survenue de crises de gouttes. De plus, le curcuma est un excellent anti-oxydant. Quant au cassis, en plus de son action anti-inflammatoire, il présente un large éventail de propriétés. Il est à la fois un bon diurétique pour l'élimination des déchets produits par la dégradation du cartilage articulaire mais il est également un bon anti-oxydant. Pour parler familièrement, le cassis "tape un peu partout".

Par ailleurs, on a remarqué qu'il existait une certaine "cohérence" de chaque plante du mélange. En effet, dans la mesure où la plante possède une action thérapeutique, on s'est aperçu que chacune des molécules qui la compose agit dans le même sens. De plus, au-delà du choix de ces quatre plantes pour leurs propriétés respectives, on se rend compte que leur association apporte un bénéfice considérable, bien supérieur à celui de chaque plante seule. On peut parler d'une véritable "cohérence" du mélange due à l'action synergique de chacune d'elles. Les activités des différentes plantes se complètent et offrent aux patients traités une prise en charge globale de leurs maux, pouvant aller au-delà de leurs douleurs articulaires.

IV. Le choix de la forme

Rappel sur les formes disponibles :

A. Les formes sèches

1. Poudres

Les poudres sont obtenues après séchage et réduction mécanique de la drogue végétale, qui peut être une partie ou le *totum* de la plante (124).

2. Extraits secs

Les extraits secs sont des préparations solides obtenues à partir de la poudre de la plante. Les principes actifs de cette poudre sont extraits à l'aide d'un solvant qui est ensuite éliminé par évaporation. On obtient alors un extrait sec concentré en principes actifs. Les extraits secs contiennent au maximum 5% d'eau (124).

B. Les formes liquides

1. Les teintures mères (TM)

Les teintures mères sont des préparations liquides obtenues après percolation ou macération de plantes fraîches (ou parfois sèches) dans de l'alcool, le plus souvent de l'éthanol. Une fois filtrées, on obtient un liquide à base d'alcool fortement concentré en principes actifs. Les teintures mères peuvent aussi être obtenues à partir de la dissolution d'un extrait sec dans de l'éthanol (124).

Le terme "teinture mère" est réservé aux laboratoires homéopathiques.

2. Les extraits Hydroalcooliques (=EHA)

Les EHA sont des préparations liquides obtenues selon les mêmes procédés que les teintures mères. Il n'existe pas de réelles différences entre elles à part le fait que les EHA ne sont pas réalisées par des laboratoires homéopathiques (124).

3. Les extraits fluides (=EF)

Les extraits fluides sont préparés à partir de plantes sèches, généralement réduites en poudre, avec laquelle il est réalisé une lixiviation, c'est-à-dire le passage successif d'eau ou d'alcool (comme pour la préparation du café moulu) (124).

4. Les extraits de plantes fraîches standardisés (=EPS)

Les EPS sont des préparations liquides obtenues à partir de plantes fraîches, congelées puis broyées mécaniquement. Ces dernières subissent ensuite une extraction par lixiviation dans un mélange d'eau et d'alcool à des degrés de concentrations croissantes pour une meilleure extraction des principes actifs. L'alcool est ensuite évaporé et de la glycérine est ajoutée pour permettre la conservation du mélange (125).

Forme galénique choisie pour l'étude :

Mr Sonntag travaille depuis longtemps avec des extraits hydroalcooliques de plantes. En effet, les EHA semble être la forme se rapprochant le plus du *totum* de la plante. La majeure partie des molécules de la plante se retrouve dans cette forme. Or, on sait maintenant qu'une plante présente une certaine cohérence dans sa composition. C'est l'ensemble de ses molécules et non pas une seule qui participent et donnent à la plante ses propriétés.

Il convient donc de proposer aux patients un mélange contenant le maximum des molécules qui la composent. Ainsi, les EHA sont tout indiqués. De plus, ils présentent un bon rapport qualité/prix et la prise du mélange est plutôt facile pour le patient.

Dans la plupart des cas, on préconise une prise de 100 gouttes du mélange de plantes 3 fois par jour.

V. Présentation des patients

Il convient de rappeler que les informations concernant la pathologie dont souffre les patients ont été obtenues soit lors de l'écoute réalisée au comptoir soit lors de l'appel téléphonique que j'ai effectué à la fin de l'étude. Ces informations viennent des patients et ne sont donc pas toujours fiables dans le sens où un diagnostic n'a, la plupart du temps, pas été posé par un médecin. Le but de cette expérimentation n'est pas de remplacer le rôle du médecin, on ne réalise pas une consultation, on ne diagnostique pas une maladie. Le but est d'apporter un soulagement naturel aux patients qui se présentent à la pharmacie avec la description de ce qu'il semble être des douleurs articulaires.

Patiente 1

Sexe	Femme
Age	73 ans
Poids / Taille	43 kg / 1,55 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre d'arthrose un peu partout (arthrose généralisée) mais particulièrement aux mains et aux pieds depuis de nombreuses années et elle ne souhaite pas prendre d'antidouleurs ou d'anti-inflammatoires.

Résultats : Après la prise du premier flacon au dosage préconisé, elle a noté une légère amélioration de ses douleurs. Cependant l'efficacité du traitement a semblé s'estomper par la suite, laissant réapparaître de fortes douleurs. Elle a tout de même souhaité poursuivre le traitement. Après 1 an de prise du mélange, la patiente dit ne pas le trouver assez efficace. Elle souffre toujours de douleurs articulaires un peu partout.

Patiente 2

Sexe	Femme
Age	70 ans
Poids / Taille	69 kg / 1,64 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultat : Dès le premier flacon au dosage conseillé, elle dit avoir de bons résultats. Après le 3ème flacon, elle dit ne présenter quasiment plus de douleur. Les résultats semblent donc très positifs. Cependant, on ne l'a plus revue à la pharmacie par la suite. Afin de comprendre pourquoi, je l'ai contactée. Elle m'a alors expliqué qu'elle n'a pas pu venir renouveler son mélange car elle s'est "cassé la jambe". Mais elle compte bien revenir afin de poursuivre son traitement.

Patiente 3

Sexe	Femme
Age	90 ans
Poids / Taille	50 kg / 1,55 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre d'arthrose généralisée depuis très longtemps. Plus particulièrement, ses douleurs se concentrent au niveau des hanches, des cervicales et au bas du dos. Depuis des années, elle porte 2 prothèses de hanches mais elle essaye tant bien que mal de continuer à marcher. Par ailleurs elle possède un pacemaker.

Elle ne prend pas de traitement médicamenteux pour son arthrose. Néanmoins, il lui arrive de prendre un doliprane lorsque la douleur est trop importante, surtout le soir.

Résultats : Après le premier mois de traitement, elle déclare avoir des jours mieux et des jours moins bien. Elle estime avoir une légère amélioration de ses douleurs et stipule que depuis la prise du traitement, elle ne prend plus de doliprane le soir. Elle souhaite donc poursuivre le traitement, pour voir. Le deuxième mois, elle dit que le traitement lui a fait du bien. Enfin, l'amélioration semble rester constante les mois suivants, elle dit que le mélange de plante la soulage beaucoup malgré la persistance de quelques douleurs. Elle souhaite continuer le traitement.

Patiente 4

Sexe	Femme
Age	80 ans
Poids / Taille	55 kg / 1,56 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Après le premier mois de traitement, elle déclare n'avoir aucune amélioration de ses douleurs. Les résultats sont négatifs, le traitement n'est pas efficace. Elle a donc arrêté de le prendre.

Patiente 5

Sexe	Femme
Age	82 ans
Poids / Taille	58 kg / 1,65 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre de polyarthrite rhumatoïde depuis plusieurs années qui a été déclenchée par un traumatisme (elle a perdu son fils). Ces derniers mois, elle est atteinte d'un épanchement de synovie qui lui déclenche de très grosses crises de douleurs diurnes et l'empêche de se déplacer. De plus, elle souffre également de gros problèmes psychologiques. Elle déprime en particulier depuis la perte de son fils.

Elle ne prend actuellement aucun traitement médicamenteux, même pour sa polyarthrite car elle est également atteinte d'insuffisance respiratoire. Par ailleurs, elle ne souhaite pas prendre d'antidouleurs ou d'anti-inflammatoires car elle considère cela comme du poison. Elle se soigne par les plantes dès qu'elle le peut.

Résultats : Avant la prise du mélange de plantes, elle dit ressentir de fortes crises de douleurs. Après plusieurs mois de traitement au dosage préconisé, elle sent que le mélange lui fait du bien. Ses douleurs sont légèrement moins importantes. Après 1 an, ce soulagement semble rester constant. Elle continue de prendre le traitement.

Interprétation : En plus de son âge avancé, elle est atteinte de polyarthrite rhumatoïde, une maladie auto-immune, déclenchée par un lourd traumatisme. Un soulagement important des douleurs avec la prise d'un mélange de plantes semble donc compliqué. On peut tout de même noter une légère diminution des douleurs de la patiente et donc une légère efficacité du mélange de plantes. De plus, la patiente croit beaucoup aux pouvoirs des plantes et voue une confiance aveugle à Mr Sonntag. La présence d'un effet placebo peut donc en partie expliquer cette efficacité.

Patiente 6

Sexe	Femme
Age	45 ans
Poids / Taille	-- kg / 1,68 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Elle souffre de spondylarthrite ankylosante depuis l'âge de 17 ans. Ses douleurs se manifestent principalement par poussées. Avant elle était également atteinte de la maladie de Crohn mais est en rémission depuis. Par ailleurs sa mère est atteinte de polyarthrite rhumatoïde.

Il y a longtemps, elle prenait un traitement allopathique pour sa spondylarthrite ankylosante mais elle l'a arrêté depuis. Elle faisait de temps en temps des cures de 3 jours de cortisone lorsque les douleurs étaient très fortes. Mais cela fait maintenant 10 ans qu'elle ne se soigne uniquement que par les plantes. C'est d'ailleurs depuis qu'elle se soigne par les plantes que ses douleurs ne sont plus constantes mais intermittentes. Par ailleurs, elle me dit suivre des séances de kinésithérapie 2 fois/semaine pour limiter les raideurs. Elle marche le plus possible et essaye d'aller régulièrement à la piscine et elle suit également des cours de yoga.

Résultats : Avant de démarrer le traitement à base de plantes, ses douleurs étaient très vives et constantes toute la journée. Depuis qu'elle prend le mélange de plantes au dosage conseillé, ses douleurs sont nettement diminuées et ne se manifestent que par poussées. Elle sent donc une nette amélioration depuis qu'elle prend le mélange de plantes.

Récemment, elle est repassée à la pharmacie pour renouveler son traitement de plantes. Elle dit avoir des douleurs toujours nettement diminuées.

Par ailleurs il a été convenu avec elle qu'il serait plus judicieux d'augmenter dans son mélange la quantité de curcuma. Ainsi, pour un flacon de 250 ml, son mélange se composait de 140 ml d'harpagophyton, 40 ml de Cassis et de 70 ml de Curcuma. La reine des prés a été retirée.

Patient 7

Sexe	Homme
Age	77 ans
Poids / Taille	110 kg / 1,87 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Il est atteint d'arthrose au niveau de la colonne vertébrale depuis 20 ans. Il souffre de douleurs diurnes qui se déclenchent généralement lors des déplacements ou lorsqu'il fait du bricolage. Plus jeune, il faisait du handball à haut niveau et il était professeur d'EPS.

Il n'a pris jusqu'ici aucun traitement médicamenteux pour son arthrose

Résultats : Après la prise du 1^{er} flacon au dosage conseillé, il me dit, selon ses mots, avoir ressenti une amélioration notable. Cependant, il me rapporte que les crises de douleurs sont toujours bien présentes. Mais il expliquerait cela par l'apparition d'un temps humide dans la région. C'est pourquoi il reste mitigé sur la diminution de ses douleurs.

Enfin, en poursuivant de façon très assidu le traitement, il me dit qu'il fonctionne bien, voire très bien. Ses douleurs sont nettement diminuées et cela plusieurs mois de suite. Néanmoins, lorsqu'il fait des efforts de bricolage par exemple, des douleurs persistent... Il me dit être dans l'ensemble relativement satisfait et souhaite poursuivre le traitement.

D'autre part, il me rapporte avoir quelques problèmes digestifs avec le mélange qui serait dus à la présence d'alcool.

Patiente 8

Sexe	Femme
Age	72 ans
Poids / Taille	55 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre d'arthrose à un genou depuis 6 mois. Depuis peu, elle présente maintenant des douleurs aux 2 genoux. Ses douleurs se manifestent par poussées et sont surtout présentes en journée lorsqu'elle se déplace. Avant l'apparition de ses douleurs et depuis longtemps, elle bougeait beaucoup, elle dansait, pratiquait de la marche nordique, etc. Depuis, elle dit ne plus pouvoir faire grand-chose.

Pour soulager ses douleurs, elle a essayé le paracétamol, des AINS et même quelques séances de kinésithérapie mais sans réelle amélioration. Elle ne souhaite plus prendre de médicament allopathique.

Résultats : Après la prise du 1^{er} flacon au dosage préconisé, elle me signale n'avoir remarqué aucune amélioration mais qu'elle avait tout de même le souhait de poursuivre le traitement. Après plusieurs mois de traitement, ses douleurs sont toujours présentes mais peut-être avec un peu moins d'intensité.

Patient 9

Sexe	Homme
Age	46 ans
Poids / Taille	75 kg / 1,74 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Il a subi une amputation du bras gauche il y a 22 ans. Depuis 10 ans, il souffre de douleurs articulaires (ou musculaires) à son bras droit du fait d'une très forte sollicitation de celui-ci au quotidien. Ses douleurs se manifestent principalement en journée et le matin au réveil. Par ailleurs il est également atteint de grosses migraines, correspondant à une névralgie bilatérale d'Arnold.

Il prend des antalgiques opioïdes pour ses migraines (Skenan/Actiskenan). Pour ses douleurs au bras, il prend un anti-inflammatoire, le fénoprofène.

Résultats : Avant de démarrer le traitement, ses douleurs sont bien présentes malgré la prise du fénoprofène. Après la prise du 1^{er} flacon au dosage préconisé, il a ressenti une nette amélioration. Ses douleurs ont nettement diminué et il a arrêté de prendre le fénoprofène ! Cependant, il se plaint de brûlures à l'estomac depuis qu'il prend le mélange de plantes. On en a déduit qu'il s'agissait probablement d'une intolérance digestive à l'alcool. Ainsi, on lui a proposé d'évaporer l'alcool de son mélange de plantes. Depuis des mois, il n'a plus aucun problème digestif, il tolère bien le mélange et ses douleurs sont bien moins importantes.

Patient 10

Sexe	Homme
Age	90 ans
Poids / Taille	77 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Il est atteint d'arthrose cervicale persistante depuis de nombreuses années. Pour soulager ses douleurs lorsqu'elles sont trop importantes, il prend du paracétamol et de l'ibuprofène par voie orale, et parfois du diclofénac en pommade.

De plus, il prend son curcuma en dehors du mélange testé.

Résultats : Après le 1^{er} flacon, il dit ne pas ressentir d'amélioration mais il souhaite tout de même poursuivre. Après 3 mois de traitement, toujours pas de changement, il souffre encore de grosses douleurs aux cervicales. Néanmoins, les mois passent et se ressemblent jusqu'à ce qu'il revienne pour son 8^{ème} flacon où il dit avoir arrêté 15 jours parce qu'il n'en avait plus. Après ces 15 jours d'arrêt de prise du mélange, il s'est rendu compte que ses douleurs avaient augmenté. Il sent bien que le mélange de plantes lui fait malgré tout du bien, sans conviction, même si ça n'a pas été très marquant au départ.

Patiente 11

Sexe	Femme
Age	76 ans
Poids / Taille	80 kg / 1,65 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Elle souffre d'arthrose généralisée avec principalement des douleurs au niveau du dos. Depuis 6 mois, elle se plaint principalement de douleurs aux genoux, principalement le matin au réveil, qui disparaissent ensuite après 1h. Elle ne fait pas de sport du tout, même la marche est difficile pour elle.

Depuis très longtemps, elle prend du paracétamol quand ses douleurs sont trop importantes (1g par jour en moyenne). Puis elle a déjà réalisé des infiltrations qui l'ont bien soulagée mais les douleurs finissent toujours par revenir.

Par ailleurs, sa mère était également atteinte d'arthrose.

Résultats : Après la prise du mélange de plantes pendant 3 mois au dosage conseillé, elle déclare n'avoir presque plus de douleurs aux genoux. Elle a senti une nette amélioration à ce niveau. Cependant, elle a toujours des douleurs un peu partout, notamment au niveau du dos qui apparaissent par poussées. Depuis, il n'y a pas eu d'amélioration notable mais elle poursuit tout de même le traitement car elle sent que ça lui fait du bien. Par ailleurs, elle m'a avoué avoir oublié de prendre le mélange de temps en temps.

Patient 12

Sexe	Homme
Age	70 ans
Poids / Taille	90 kg / 1,75 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Il est atteint d'arthrose généralisée qui se traduit principalement par des douleurs au niveau des pouces, à une épaule la nuit, et au dos le jour depuis très longtemps.

Il prend uniquement du Chondrosulf depuis plusieurs mois pour soulager ses douleurs, sans trop d'amélioration.

Résultats : Après le premier mois de traitement au dosage préconisé, il me déclare avoir des résultats très positifs ! Il me dit avoir arrêté la prise de Chondrosulf et il souhaite poursuivre le traitement par les plantes. Puis après plusieurs mois, les résultats restent positifs, ses douleurs sont nettement moins importantes. Il est très content même s'il dit avoir toujours un peu mal à l'épaule la nuit et au dos la journée. Mais dans l'ensemble le traitement semble très efficace. Il semble apprécier le traitement.

Patiente 13

Sexe	Femme
Age	57 ans
Poids / Taille	79 kg / 1,71 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre d'arthrose généralisée depuis presque 2 ans. Plus particulièrement, elle souffre de douleurs quasi quotidiennes aux 2 genoux. Lorsque le temps est humide, elle présente une raideur et une douleur au niveau des doigts, principalement la nuit, capable même de la réveiller. Elle est assistante maternelle, les douleurs et la gêne fonctionnelle représentent donc pour elle un handicap important dans ses activités quotidiennes. Par ailleurs, elle souffrait également de douleurs au niveau du dos qui apparaissaient systématiquement le matin au réveil. Mais depuis qu'elle prend du curcuma (sur les conseils de Mr Sonntag) elle ne souffre plus de douleurs au dos.

Elle ne prend aucun traitement médicamenteux pour son arthrose car elle dit ne pas aimer cela. Néanmoins, cela lui arrive d'en prendre en cas d'extrême nécessité.

Résultats : Elle prend le traitement à base de plantes proposé par Mr Sonntag depuis le début de son arthrose, c'est-à-dire depuis plus de 2 ans. Avant, elle me dit que ses douleurs étaient très importantes, presque insupportables. Puis, elle se souvient parfaitement qu'après 2 à 3 semaines de traitement par le mélange au dosage préconisé, elle a senti une amélioration impressionnante. Le traitement a été rapidement efficace me dit-elle. Ses douleurs aux 2 genoux ont presque disparu ! Elle poursuit donc bien évidemment son traitement. Pour le moment, elle n'a pas eu de crise réveillant ses douleurs aux mains. Elle ne peut donc pas évaluer pleinement l'efficacité du mélange. Mais elle semble très satisfaite du traitement.

Interprétation : J'ai senti une incroyable confiance vouée à Mr Sonntag. Elle est depuis un certain temps attiré par les remèdes naturels et notamment par les plantes du fait qu'elles ne présentent pas d'effets secondaires. Mr Sonntag, expert en phytothérapie, est donc apparu comme un sauveur, qu'elle trouve en plus, gentil, agréable et dévoué. Cette confiance absolue en la phytothérapie et en Mr Sonntag jouent certainement un rôle important et bénéfique dans la prise en charge de ses douleurs articulaires.

Patient 14

Sexe	Homme
Age	79 ans
Poids / Taille	72 kg / 1,80 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Il me dit souffrir d'arthrose un peu partout. Il possède 2 prothèses aux genoux, et il souffre de douleurs aux cervicales, au dos, aux mains... Partout il me dit ! Ses douleurs apparaissent par poussées, certains jours ça va, d'autres non, sans qu'il y ait de raison particulière. Il me dit ne pas comprendre cela et ça le désespère. Plusieurs fois, il me dit être vieux et qu'il n'y a plus rien à espérer. Je cite : "la machine est rouillée, ça n'ira pas mieux avec le temps..." Heureusement, son épouse le soutient beaucoup.

Il n'a pas de traitement médicamenteux mais il prend un Klipal de temps en temps lorsqu'il a très mal.

Résultats : Après 2 mois de traitement par le mélange de plantes au dosage préconisé, il me dit avoir ressenti une légère amélioration. Mais il souffre toujours beaucoup. Il n'a pas l'air très convaincu. Il pense que cette légère efficacité du mélange serait due à l'effet placebo. D'ailleurs il m'avoue ne pas prendre le mélange en ce moment, sans raison particulière. Mais il me dit qu'il pense poursuivre tout de même parce que son épouse le pousse beaucoup.

Patiente 15

Sexe	Femme
Age	66 ans
Poids / Taille	65 kg / 1,75 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle prend le mélange de plantes depuis plus de 2 ans pour soulager ses douleurs articulaires.

Résultats : Depuis qu'elle prend le mélange de plantes, ses douleurs ont globalement nettement diminué. Cependant, des légères douleurs réapparaissent de temps à autre.

Patiente 16

Sexe	Femme
Age	63 ans
Poids / Taille	55 kg / 1,88 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Depuis qu'elle prend le mélange de plantes, ses douleurs sont plus faibles, bien qu'elles soient toujours présentes. Elle dit être très contente de l'efficacité du mélange.

Patiente 17

Sexe	Femme
Age	88 ans
Poids / Taille	65 kg / 1,65 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Avant, elle prenait du paracétamol de temps en temps pour soulager ses douleurs articulaires. Mais cela fait maintenant 2 ans qu'elle prend le mélange de plantes de temps à autre, pas en continuité, seulement lorsque les douleurs sont plus vives.

Résultats : Après 1 mois de traitement par le mélange au dosage conseillé, ses douleurs ont déjà été légèrement moins importantes. Ainsi, depuis 2 ans, elle vient chercher un flacon de temps en temps, en fonction de ses douleurs. Lorsqu'elle vient, elle nous dit que le mélange lui apporte un léger soulagement de ses douleurs, elles sont plus ou moins supportables selon la période.

Patient 18

Sexe	Homme
Age	68 ans
Poids / Taille	70 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Ce patient est le mari de la patiente 17. Avant, il prenait aussi du paracétamol de temps en temps pour soulager ses douleurs articulaires. Cela fait également 2 ans qu'il prend le mélange de plantes de temps à autre, pas en continuité, seulement quand ses douleurs sont importantes.

Résultats : Depuis qu'il prend le mélange au dosage préconisé lors de ses crises, ses douleurs ont légèrement diminué mais sans plus. Il se plaint toujours de douleurs et il trouve le mélange pas très efficace. Il ne semble pas convaincu.

Interprétation : On a l'impression que monsieur ne prend pas assidûment le mélange de plantes. Il a dit lui-même qu'il ne prend le traitement que quand il a des douleurs. Mais est-ce qu'il prend réellement au dosage conseillé plusieurs jours de suite lorsqu'il a des douleurs ? Pas sûr.

Patiente 19

Sexe	Femme
Age	66 ans
Poids / Taille	65 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Après lui avoir donné son premier flacon, elle n'est pas revenue à la pharmacie. On l'a donc contactée par téléphone et il s'avère qu'elle ne souffrait pas d'arthrose mais de douleurs musculaires. Elle n'a donc pas poursuivi le traitement par les plantes.

Patiente 20

Sexe	Femme
Age	73 ans
Poids / Taille	52 kg / 1,67 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Elle se plaint de douleurs articulaires depuis plusieurs mois. Pour les soulager, elle prend du paracétamol assez souvent.

Résultats : Après lui avoir donné un flacon du mélange de plantes, nous n'avons plus eu de nouvelles, elle ne s'est pas représentée à la pharmacie. Je l'ai donc contactée par téléphone afin de savoir pourquoi. Elle m'a donc dit ne pas avoir trouvé efficace le mélange, ses douleurs n'ont pas diminué. De plus, elle m'a avoué avoir trouvé trop cher le flacon. Elle ne souhaite donc pas poursuivre le traitement.

Patiente 21

Sexe	Femme
Age	52 ans
Poids / Taille	53 kg / 1,64 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre de douleurs au niveau des hanches, l'empêchant de pratiquer comme elle le voudrait son sport favori, la course à pied.

Résultats : Après 1 mois de traitement au dosage conseillé, ses douleurs ont quasiment disparu, même après reprise de la course à pied. Puis, quand elle se représente à la pharmacie 2 mois plus tard, elle nous dit qu'elle a dû arrêter le mélange pendant 1 mois sans qu'elle nous dise pourquoi. Pendant ce mois sans traitement, ses douleurs ont réapparues. Après 1 mois de reprise du mélange, ses douleurs ont à nouveau nettement diminué.

Patiente 22

Sexe	Femme
Age	82 ans
Poids / Taille	68 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Il y a 15 ans, son mari était hospitalisé à domicile pendant 4 ans. Durant cette période, elle s'est beaucoup occupée de lui. Elle l'accompagnait tous les jours, autant physiquement que moralement. Par ailleurs, elle a également perdu son petit-fils il y a 3 ans. Elle me dit maintenant avoir l'impression d'en subir les conséquences. Elle a eu de l'arthrose aux cervicales, avec des douleurs au cou qui s'irradiaient dans les 2 bras. Ces derniers temps, elle souffre beaucoup au niveau des 2 genoux. Elle porte une prothèse au genou gauche et elle pense qu'elle risque bientôt d'en porter une également au genou droit. Et elle souffre également de douleurs aux 2 épaules.

Elle a déjà réalisé des infiltrations de corticoïdes au niveau des genoux qui l'ont soulagée pendant un certain temps. En ce moment, elle réalise de temps en temps des cures thermales qui la soulagent beaucoup. Elle a des séances de kinésithérapie 2 fois par semaine qui lui font du bien. Pour se détendre, elle fait aussi de l'acupuncture depuis longtemps. Lors des crises, elle prend du Doliprane matin et soir. Elle n'aime pas en prendre mais elle me dit ne pas avoir le choix. Par ailleurs, elle prend du curcuma en dehors du mélange depuis très longtemps.

Résultats : C'est donc depuis très longtemps qu'elle prend le mélange de plantes (depuis l'apparition de son arthrose). Dès le début de la prise du mélange, elle a senti une nette amélioration. Ainsi, dès lors qu'elle est en crise, elle prend le mélange de plantes au dosage préconisé. Ces derniers temps, elle a eu des problèmes gastro-intestinaux qui l'ont empêchée de prendre le traitement pendant 15 jours. Durant cette période, elle me dit avoir ressenti une différence incroyable avec des douleurs bien plus vives. Elle semble avoir une grande confiance dans les plantes et en Mr Sonntag. Elle insiste beaucoup sur le fait qu'elle ne dit pas ça pour nous faire plaisir et qu'elle a la tête sur les épaules. Je cite : "le mélange marche incroyablement bien chez moi, les résultats sont là !".

Patient 23

Sexe	Homme
Age	72 ans
Poids / Taille	62 kg / 1,75 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Il prend le mélange de plantes depuis plus de 2 ans pour soulager ses douleurs articulaires.

Résultats : Depuis qu'il prend le mélange de plantes, ses douleurs sont nettement moins fortes. Il semble très satisfait de l'efficacité du mélange et cela depuis longtemps.

Patient 24

Sexe	Homme
Age	68 ans
Poids / Taille	69 kg / 1,65 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Il souffre de douleurs articulaires aux genoux et aux mains depuis plusieurs années. Avant, il soulageait ses douleurs avec du paracétamol et du diclofénac mais sans réelle efficacité.

Résultats : Depuis plus d'un an maintenant, il prend le mélange de plantes au dosage conseillé et il dit que ses douleurs ont incroyablement diminué. Ces derniers mois, elles ont même disparu. Il semble extrêmement satisfait du mélange de plantes.

Patiente 25

Sexe	Femme
Age	92 ans
Poids / Taille	55 kg / 1,78 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Malheureusement, on ne l'a plus revue à la pharmacie et je n'ai pas réussi à la joindre par téléphone.

Patiente 26

Sexe	Femme
Age	64 ans
Poids / Taille	74 kg / 1,74 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : N'ayant pas de nouvelles, je l'ai contactée par téléphone. Elle me dit alors ne pas avoir continué la prise du mélange au bout de 5 jours car ça lui provoquait des douleurs à l'estomac, elle pense ne pas tolérer l'alcool présent dans le mélange. Elle ne savait pas qu'il était possible d'évaporer l'alcool du mélange. Elle pense donc revenir par la suite pour demander à Mr Sonntag s'il est possible de continuer le traitement sans alcool.

Patiente 27

Sexe	Femme
Age	75 ans
Poids / Taille	-- kg / -- m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre d'arthrose lui provoquant des douleurs diffuses et des raideurs le matin.

Résultats : Malheureusement, elle ne s'est pas représentée à la pharmacie et je n'ai pas réussi à la joindre par téléphone.

Patient 28

Sexe	Homme
Age	35 ans
Poids / Taille	68 kg / 1,76 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Il souffre de polyarthrite chronique évolutive (PCE) ou polyarthrite rhumatoïde. Cela fait presque 1 an qu'il prend le mélange de plantes par période pour tenter de soulager ses douleurs. Il prend le moins souvent possible de l'allopathie mais il en prend lors de ses crises, quand ses douleurs sont trop importantes.

Résultats : Avant la prise du mélange de plantes, il dit souffrir énormément. Après 2 mois de traitement au dosage conseillé, il dit ressentir une légère diminution de ses douleurs. Il sent que le mélange de plantes lui fait du bien même si les douleurs sont toujours bien présentes. Il compte bien évidemment renouveler son flacon pour poursuivre la prise de ce remède naturel. Selon lui, suivre ce traitement lui permet de diminuer sa prise d'allopathie. Il est donc plutôt satisfait.

Patiente 29

Sexe	Femme
Age	77 ans
Poids / Taille	66 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : N'ayant pas de ses nouvelles, je l'ai contactée par téléphone. Elle me dit alors avoir pris le mélange de plantes pendant presque 10 jours mais elle n'a pas poursuivi en raison de la présence d'alcool qu'elle ne supporte pas au niveau digestif. Elle ne peut donc pas dire si le mélange est efficace chez elle. Je lui ai signalé qu'il est possible d'évaporer l'alcool du mélange et que Mr Sonntag peut éventuellement lui faire. Elle pense donc repasser à la pharmacie prochainement pour lui demander.

Patient 30

Sexe	Homme
Age	90 ans
Poids / Taille	70 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Dès le premier mois de traitement au dosage conseillé, il dit se sentir mieux. Ses douleurs sont nettement moins vives. Il a donc décidé de poursuivre le traitement. Après 4 mois de traitement, il est toujours aussi content du mélange. Ses douleurs n'ont pas évolué depuis. Il se sent nettement mieux depuis qu'il a commencé la prise du mélange. Il reste néanmoins quelques douleurs parasites.

Patiente 31

Sexe	Femme
Age	62 ans
Poids / Taille	57 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre à la fois d'arthrose mais également de tendinite et elle présente assez souvent des migraines.

Résultats : Après le premier mois de traitement au dosage conseillé, elle dit ressentir des résultats plutôt positifs. Le mélange a fait baisser ses migraines et elle dit avoir des douleurs aux articulations légèrement plus faibles. Elle souhaite poursuivre la prise du mélange car il lui semble efficace.

Patient 32

Sexe	Homme
Age	70 ans
Poids / Taille	82 kg / 1,80 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Dès le premier mois de traitement au dosage préconisé, il a ressenti une diminution notable de ses douleurs. Les résultats sont très positifs. Il souhaite évidemment poursuivre la prise du mélange. Après 3 mois de traitement, il semble toujours aussi satisfait du mélange. Actuellement il ne prend pas le traitement car ses douleurs sont quasi absentes. Mais il m'affirme qu'en cas de survenue de crise, il pense bien évidemment reprendre le mélange pour soulager ses douleurs.

Patiente 33

Sexe	Femme
Age	71 ans
Poids / Taille	60 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Dès le premier mois de traitement au dosage conseillé, ses douleurs ont nettement diminué. Le mélange de plantes semble très efficace. Elle dit vouloir le poursuivre. Après plusieurs mois de traitement, elle semble toujours aussi satisfaite du mélange.

Patient 34

Sexe	Homme
Age	51 ans
Poids / Taille	77 kg / 1,76 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Après 1 mois de traitement, ses douleurs sont un peu moins prononcées. Le traitement lui semble lui faire du bien et il pense le poursuivre.

Patiente 35

Sexe	Femme
Age	79 ans
Poids / Taille	65 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : Elle souffre de gonarthrose depuis plusieurs années. Elle ne souhaite pas prendre ni d'antalgiques ni d'anti-inflammatoire pour soulager ses douleurs car elle ne les supporte pas bien. Elle ne souhaite pas non plus se faire opérer. En plus de prendre le mélange de plantes, elle fait régulièrement des massages aux huiles essentielles.

Résultats : Après 2 mois de traitement par les plantes au dosage préconisé, elle dit ressentir une bonne amélioration de son état. Ses douleurs ont bien diminué. Après 4 mois, ses douleurs sont un peu plus présentes, selon elle à cause de la météo. Mais globalement, elle dit être satisfaite du mélange de plantes, elle le trouve efficace. Elle pense donc poursuivre la prise du mélange et elle insiste sur le fait qu'elle le prend bien 3 fois/jour et qu'il ne faut pas qu'elle arrête de le prendre.

Patiente 36

Sexe	Femme
Age	98 ans
Poids / Taille	70 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Oui

Contexte : Elle souffre d'arthrose généralisée. Pour soulager ses douleurs, elle prend quotidiennement du paracétamol depuis début 2018. Elle souhaite arrêter d'en prendre et passer à une thérapeutique plus douce et naturelle.

Résultats : N'ayant pas de nouvelles, je l'ai contactée par téléphone. Sa fille me dit qu'elle a suivi pendant 2 mois la prise du mélange au dosage conseillé. Malheureusement, le traitement n'a pas été efficace, elle n'a ressenti aucune amélioration de son état, ses douleurs sont toujours aussi présentes. Elle continue donc de prendre du paracétamol tous les jours.

Patiente 37

Sexe	Femme
Age	57 ans
Poids / Taille	75 kg / 1,60 m
Traitements médicamenteux	Non

Contexte : En plus de souffrir d'arthrose, elle est atteinte d'un cancer du sein. Elle prend tous les jours du tamoxifène pour son cancer. Pour ses douleurs articulaires, elle prend du doliprane assez régulièrement, surtout ce dernier mois, et elle prend aussi parfois du Lamaline lorsque les douleurs sont trop importantes.

Résultats : Après plusieurs mois, nous n'avons plus eu de ses nouvelles. Je l'ai donc contactée afin de savoir pourquoi elle n'a pas renouvelé son traitement. Elle m'a alors avoué que le traitement était trop cher pour elle. Elle me dit que le traitement n'a pas été inefficace mais elle ne peut pas (ou ne veut pas) prendre le mélange sur du long terme. Elle semble assez tournée vers les remèdes naturels pour soulager ses douleurs mais elle regrette que ce genre de traitement ne soient pas remboursés par la sécurité sociale. Elle pense donc peut-être reprendre un flacon le jour où elle en aura les moyens.

Patiente 38

Sexe	Femme
Age	80 ans
Poids / Taille	83 kg / 1,70 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Après un appel téléphonique, elle me dit ne pas avoir vraiment suivi la prise du mélange car elle n'a pas eu de fortes douleurs et elles n'ont pas non plus empiré. Elle ne peut donc pas dire si le mélange est efficace ou non.

Patient 39

Sexe	Homme
Age	66 ans
Poids / Taille	94 kg / 1,80 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Malheureusement, il ne s'est pas représenté à la pharmacie et je n'ai pas réussi à le joindre par téléphone.

Patiente 40

Sexe	Femme
Age	69 ans
Poids / Taille	55 kg / 1,57 m
Traitements médicamenteux	Non

Résultats : Elle ne s'est pas représentée à la pharmacie pour renouveler son traitement. Je l'ai donc appelée afin de savoir pourquoi. Elle m'a dit avoir suivi la prise du mélange pendant une semaine environ mais comme il n'y a pas eu d'amélioration de ses douleurs, elle n'a pas poursuivi le traitement. Le mélange n'a donc pas été efficace. Comme il s'agissait de douleurs supportables, elle n'a pas poursuivi le traitement et n'a rien entrepris de plus.

VI. Résultats

Tableau II – Répartition des 40 patients en fonction de leur sexe, leur âge et de la présence ou non d'un traitement médicamenteux.

Sexe	Nombre	Age < 60 ans	Age > 60 ans	Traitement médicamenteux
Homme	13	3	10	5
Femme	27	4	23	5

Sexe : Parmi les 40 patients présents dans l'étude, 13 sont des hommes et 27 sont des femmes. Il y a donc 2 fois plus de femmes que d'hommes. Pour l'expliquer, on peut émettre certaines hypothèses :

- Après 60 ans, l'arthrose touche davantage les femmes que les hommes. Cela serait dû à la présence d'un facteur de risque supplémentaire : la ménopause. En effet, la carence oestrogénique dont elles font l'objet lors de la ménopause accélérerait la dégradation du cartilage articulaire.
- D'après nos observations, il semblerait que la phytothérapie intéresse davantage les femmes que les hommes. Elles auraient un intérêt plus important envers les thérapeutiques naturelles.

Néanmoins, il est difficile de donner ce genre d'interprétation à partir d'un échantillon de 40 patients.

Age : Comme décrit précédemment dans cette thèse, l'âge est le facteur de risque principal de l'arthrose. Avec le vieillissement, de nombreuses modifications sont observées dans la physiologie de l'articulation, la rendant plus sujette à l'apparition d'arthrose. De plus, la senescence est associée, de manière générale, à une baisse de l'immunité, une augmentation de l'état inflammatoire et une hausse du stress oxydant. Ainsi, tous ces phénomènes participent et provoquent l'apparition, entre autres, de douleurs au niveau des articulations. Il est donc logique de constater une dominance importante des plus de 60 ans, que ce soit chez l'homme ou chez la femme. Pour plus de visibilité, j'ai réalisé un graphique représentant la répartition des âges des patients présents dans l'expérimentation.

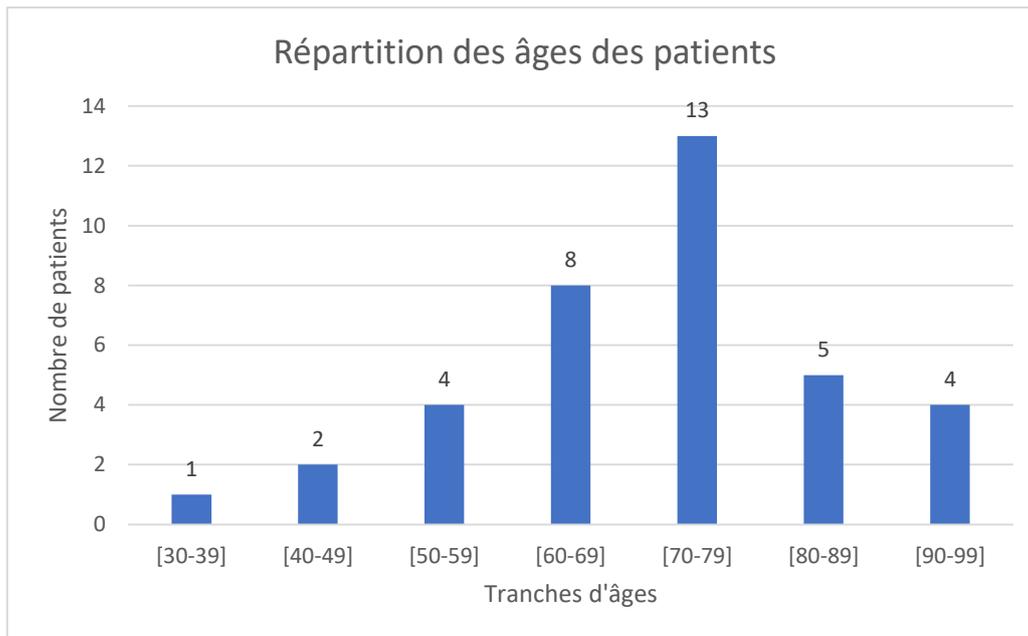


Figure 35 – Répartition des âges des 40 patients.

Traitement médicamenteux : Les patients qui se présentent à sa pharmacie viennent avec le souhait de trouver une supplémentation voire une substitution à l'allopathie pour soulager leurs douleurs. En effet, certains d'entre eux ne tolèrent plus, ni la prise d'antalgiques ni la prise d'anti-inflammatoires. Et cela en raison, le plus souvent, de leur âge avancé. Pour d'autres, il s'agit d'une perte de confiance en l'allopathie. Ils veulent en prendre le moins fréquemment et le moins longtemps possible. Ils cherchent alors un moyen naturel pour soulager leurs douleurs. Il n'est donc pas étonnant de voir que la plupart des patients présents dans l'étude ne prennent pas ou très peu de traitement médicamenteux pour soulager leurs douleurs.

Présentation de l'étude :

Afin d'évaluer l'efficacité du mélange de plantes proposé aux patients, nous leur avons donc demandé de noter leur douleur, à différents moments de la prise du traitement, sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10. J'ai distingué 3 moments : la douleur avant traitement, la douleur après 1 mois, et la douleur après plusieurs mois de traitement. J'ai ensuite regroupé toutes ces réponses dans un tableau.

Tableau III – Récapitulatif des notes données par les patients.

PATIENT(E)S	Notes <u>avant</u> traitement	Notes <u>après 1 mois</u> de traitement	Notes <u>après plusieurs</u> <u>mois</u> de traitement
Patient 1	8	5	5
Patient 2	8	5	1
Patient 3	7,5	6	4
Patient 4	7	7	X
Patient 5	10	7	7
Patient 6	9	2	1
Patient 7	7	6	2
Patient 8	6	6	4
Patient 9	4	1	1
Patient 10	8	8	7
Patient 11	4,5	3	3
Patient 12	6	3	1
Patient 13	10	7	7
Patient 14	8	7	7
Patient 15	5	0	1
Patient 16	6	3	3
Patient 17	8	5	4
Patient 18	7	5	5
Patient 19	7	X	X
Patient 20	4	4	X
Patient 21	4,5	2	3
Patient 22	8	5	5
Patient 23	6	2	2
Patient 24	8	0	0
Patient 25	8	NR	NR
Patient 26	4	X	X
Patient 27	3,5	NR	NR
Patient 28	9	7	7
Patient 29	6	X	X
Patient 30	5	2	2
Patient 31	8	6	NR
Patient 32	9	4	X
Patient 33	9	4	4
Patient 34	7	5	NR
Patient 35	7	4	5
Patient 36	9	9	9
Patient 37	8	X	X
Patient 38	5	X	X
Patient 39	6,5	NR	NR
Patient 40	3	X	X

NR : Non réponse

X : Arrêt du traitement

L'étude a donc été initiée avec 40 patients. Cependant, pour 9 d'entre eux, le test ne s'est pas déroulé convenablement pour différentes raisons : aucun retour de la prise du mélange, intolérance digestive, mauvais goût du mélange, coût du traitement, arrêt précoce du traitement. Néanmoins, je les ai maintenus dans l'expérimentation pour une meilleure transparence des résultats.

D'autre part, étant une évaluation subjective, il m'est apparu judicieux de leur demander, en plus de noter l'intensité de leurs douleurs, d'évaluer eux même l'efficacité du mélange de plantes en donnant leur impression sur l'amélioration de leur état général. J'ai donc répertorié leurs réponses dans un nouveau tableau avec leurs notes et leurs appréciations recueillies lors de mes appels téléphoniques.

Tableau IV – Récapitulatif des notes et des appréciations de chaque patient.

Patient(e)s	Notes <u>avant</u> traitement	Notes <u>après 1</u> <u>mois de</u> traitement	Notes <u>après</u> <u>plusieurs mois</u> de traitement	<u>Appréciations des patients</u> sur l'efficacité du traitement
Patient 1	8	5	5	Peu satisfait
Patient 2	8	5	1	Très satisfait
Patient 3	7,5	6	4	Plutôt satisfait
Patient 4	7	7	X	Insatisfait
Patient 5	10	7	7	Plutôt satisfait
Patient 6	9	2	1	Très satisfait
Patient 7	7	6	2	Très satisfait
Patient 8	6	6	4	Peu satisfait
Patient 9	4	1	1	Très satisfait
Patient 10	8	8	7	Peu satisfait
Patient 11	4,5	3	3	Plutôt satisfait
Patient 12	6	3	1	Très satisfait
Patient 13	10	7	7	Plutôt satisfait
Patient 14	8	7	7	Peu satisfait
Patient 15	5	0	1	Très satisfait
Patient 16	6	3	3	Très satisfait
Patient 17	8	5	4	Plutôt satisfait
Patient 18	7	5	5	Peu satisfait
Patient 19	7	X	X	Douleur musculaire
Patient 20	4	4	X	Insatisfait
Patient 21	4,5	2	3	Plutôt satisfait
Patient 22	8	5	5	Très satisfait
Patient 23	6	2	2	Très satisfait
Patient 24	8	0	0	Très satisfait
Patient 25	8	NR	NR	NR
Patient 26	4	X	X	Intolérance
Patient 27	3,5	NR	NR	NR
Patient 28	9	7	7	Plutôt satisfait
Patient 29	6	X	X	Intolérance
Patient 30	5	2	2	Très satisfait
Patient 31	8	6	NR	Plutôt satisfait
Patient 32	9	4	X	Très satisfait
Patient 33	9	4	4	Très satisfait
Patient 34	7	5	NR	Plutôt satisfait
Patient 35	7	4	5	Plutôt satisfait
Patient 36	9	9	9	Insatisfait
Patient 37	8	X	X	Trop cher
Patient 38	5	X	X	Traitement non suivi
Patient 39	6,5	NR	NR	NR
Patient 40	3	X	X	Arrêt

Ensuite, à la fin de l'étude, en fonction des notes données par les patients et de leur ressenti quant à l'efficacité du traitement, j'ai tenté d'apprécier et d'homogénéiser leurs réponses, le plus objectivement possible, en les classant dans cinq catégories différentes, allant de "Très efficace" à "Inefficace", avec également une catégorie pour les patients pour lesquels je n'ai pas de résultat (non-réponse, intolérance, arrêt rapide de prise du mélange). Pour une meilleure lisibilité, j'ai attribué une couleur pour chacune de ces catégories de la façon suivante :

Tableau V – Classement en cinq catégories des patients en fonction de l'efficacité du traitement.

EFFICACITE		Code couleur
Traitement efficace	Très efficace	
	Plutôt efficace	
Traitement peu efficace		
Traitement inefficace		
Sans résultat		

Voici donc ces résultats réunis dans le tableau suivant :

Tableau VI – Efficacité du traitement pour les 40 patients.

Patient(e)s	EFFICACITE DU TRAITEMENT				Sans résultat
	Efficace		Peu efficace	Inefficace	
	Très efficace	Plutôt efficace			
1			Peu efficace		
2	Très efficace				
3		Plutôt efficace			
4				Inefficace	
5		Plutôt efficace			
6	Très efficace				
7	Très efficace				
8			Peu efficace		
9	Très efficace				
10			Peu efficace		
11		Plutôt efficace			
12	Très efficace				
13		Plutôt efficace			
14			Peu efficace		
15	Très efficace				
16	Très efficace				
17		Plutôt efficace			
18			Peu efficace		
19					Sans résultat
20				Inefficace	
21		Plutôt efficace			
22	Très efficace				
23	Très efficace				
24	Très efficace				
25					Sans résultat
26					Sans résultat
27					Sans résultat
28		Plutôt efficace			
29					Sans résultat
30	Très efficace				
31		Plutôt efficace			
32	Très efficace				
33	Très efficace				
34		Plutôt efficace			
35		Plutôt efficace			
36				Inefficace	
37					Sans résultat
38					Sans résultat
39					Sans résultat
40					Sans résultat
TOTAUX	13	10	5	3	9

Tableau VII – Récapitulatif des résultats en pourcentage de l'efficacité du traitement.

EFFICACITE		Code couleur	Nombre de patients		Pourcentages	
Traitement efficace	Très efficace		13	23	32,5%	57,5%
	Plutôt efficace		10		25%	
Traitement peu efficace			5		12,5%	20%
Traitement inefficace			3		7,5%	
Sans résultat			9		22,5%	

Pour une meilleure visibilité des résultats, je les ai ensuite présentés sous la forme d'un graphique.

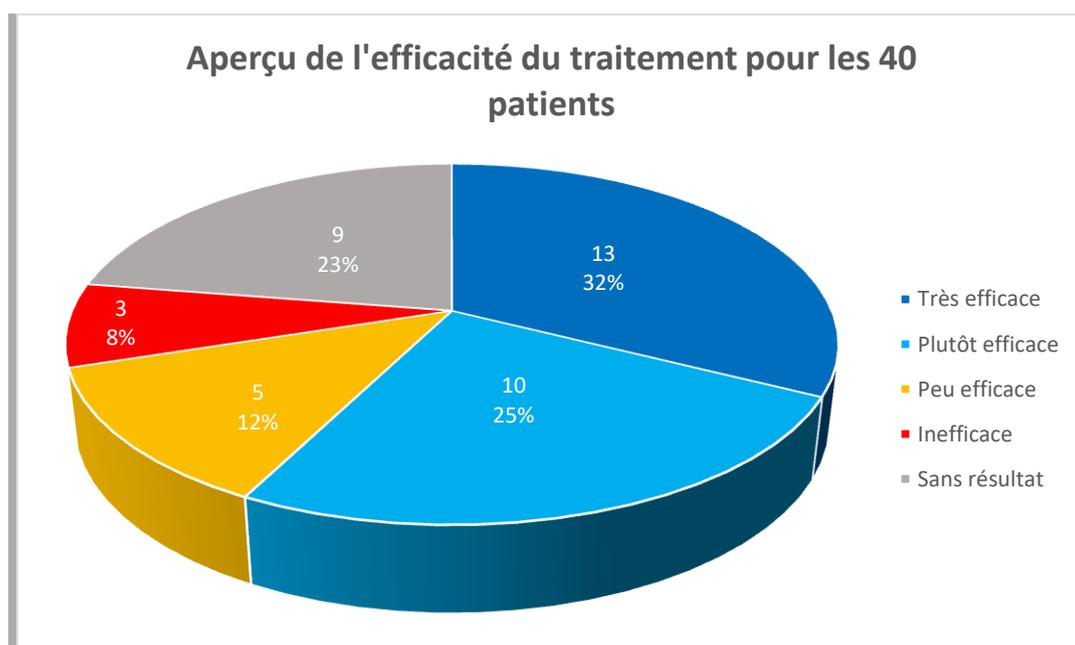


Figure 36 – Aperçu de l'efficacité du traitement pour les 40 patients.

Ainsi, à la lecture de ce graphique, nous pouvons dire que :

- Le traitement s'est montré efficace pour 23 patients sur 40 :
 - Très efficace pour 13 d'entre eux, qui ont été très satisfaits du mélange de plantes avec une diminution importante de leurs douleurs.
 - Plutôt efficace pour les 10 autres, qui ont ressenti une diminution notable de leurs douleurs et qui sont donc plutôt satisfaits du mélange de plantes.
- Le traitement s'est montré peu efficace pour 5 patients. Ils n'ont été que moyennement satisfaits par le mélange de plantes car celui-ci n'a pas été d'une efficacité probante.
- Le traitement s'est montré inefficace chez 3 patients malgré la prise du traitement pendant au moins 1 mois.
- Pour 9 patients, nous ne pouvons conclure quant à l'efficacité ou non du mélange de plantes.

Ainsi, on peut mettre en évidence que la prise du mélange de plantes à 100 gouttes 3 fois/jour s'est avérée efficace pour 57,5% des patient(e)s. Alors qu'elle s'est avérée peu concluante voire inutile pour 20% des patient(e)s. Quant aux 22,5% des patients restants, nous ne savons pas si le mélange de plantes aurait été efficace ou non.

VII. Limites et discussion de l'étude pratique

A. Limites

Dans le cadre de cette thèse d'exercice, mon objectif n'est pas bien entendu d'apporter des preuves scientifiques sur l'efficacité de ce mélange de plantes dans le traitement des douleurs articulaires d'origines inflammatoires. En effet, je suis conscient des nombreuses limites de l'expérimentation :

- Dans une étude scientifique, deux groupes de patients sont formés. L'un reçoit le traitement et l'autre un placebo (c'est-à-dire un mélange ne contenant pas de principe actif). Cela permet d'éliminer une éventuelle efficacité due à l'effet placebo. Dans cette expérimentation, nous ne comparons pas l'efficacité du mélange de plantes à un placebo.
- Le nombre de patients présents dans l'expérimentation reste assez restreint (40 patients).
- Nous n'avons pas de certitude quant à la bonne observance du traitement par les patients.
- Le panel des patients présents dans l'expérimentation est, dans les faits, assez hétéroclite, étant donné qu'on ne réalise pas de diagnostic médical au comptoir. En effet, nous pratiquons ce qu'on appelle de la "phytothérapie de comptoir" (expression de Mr Sonntag). Nous ne disposons pas de diagnostic médical. Les patients se plaignent de douleurs qui semblent être, après un interrogatoire, d'origines articulaires. A aucun moment nous ne sommes sûrs qu'il s'agisse réellement de douleurs articulaires, et donc en général d'arthrose. Il peut s'agir par exemple de douleurs musculaires, de tendinites ou encore de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Néanmoins, l'important dans cette expérimentation est d'observer un soulagement des douleurs, quelle qu'en soit son origine.
- L'efficacité du traitement est difficile à interpréter par l'unique moyen assez précaire d'évaluation de la douleur (Echelle Visuelle Analogique). En effet, ce moyen fait appel à la perception de la douleur ressentie par le patient, elle est donc subjective. Cependant, l'évaluation d'une douleur est nécessairement subjective.

B. Discussion sur les résultats

Il convient maintenant de commenter plus en détail les résultats. Tout d'abord, pour près de 58% des patients, le traitement s'est révélé très (33%) ou plutôt (25%) efficace. Ce qui est un résultat très positif, sachant que j'ai inclus dans l'expérimentation 9 patients sur 40 qui n'ont pas donné suite. Plus de la moitié des patients ont donc ressenti un soulagement plus ou moins important de leurs douleurs articulaires. Cela reflète le fort potentiel anti-inflammatoire que constitue l'association de ces quatre plantes.

Il est possible que ces bons résultats soient en partie expliqués par l'effet placebo dont j'ai parlé précédemment. En effet, une partie des patients se présentant à la pharmacie de Mr Sonntag, du fait de sa réputation, sont déjà dans une démarche de confiance, à la fois envers Mr Sonntag, mais également envers la phytothérapie. Ces patients viennent avec le souhait de trouver un moyen naturel, une solution complémentaire voire alternative pour soulager leurs douleurs. L'effet placebo impacte donc bien évidemment l'interprétation des résultats obtenus. D'autre part, un certain nombre de patients présents dans l'étude ont déjà eu l'occasion de prendre le mélange de plantes de Mr Sonntag. Il est donc évident que chez ces patients, le mélange de plantes s'est avéré efficace, sinon ils ne viendraient pas renouveler leur traitement. Très peu de patients persistent si celui-ci ne s'avère pas efficace au bout de quelques semaines, si ce n'est pas quelques jours. On peut donc supposer qu'avec le temps, une "sélection" des patients qui se présentent à la pharmacie, et pour qui le mélange est efficace, a été faite naturellement. L'expérimentation n'est pas randomisée.

Pour 1 patient sur 5 seulement, le mélange de plantes n'a pas (8%) ou très peu (12%) diminué leurs douleurs. En premier lieu, cette absence d'efficacité peut être en partie expliquée par le manque d'observance par les patients. En effet, comme énoncé au préalable, nous ne pouvons pas être sûrs que les patients font preuve d'une bonne observance. Prennent-ils bien le traitement 3 fois par jour plusieurs semaines de suite même si les douleurs sont moins présentes ? On ne peut pas le savoir. Il s'agit pourtant là d'une condition pour que le traitement soit efficace.

En deuxième lieu, pour certains patients, le mélange de plantes peut ne pas se montrer assez puissant. C'est le cas particulièrement chez les personnes les plus âgées pour lesquelles un syndrome inflammatoire est déjà fortement installé et cela depuis longtemps. Ainsi, on peut se rendre compte que le mélange de plantes perd en efficacité lorsque les patients ont plus de 70 ans. C'est une limite à ce genre de thérapeutique. Néanmoins, chaque patient réagit différemment face au traitement. Nous l'avons vu, une multitude de facteurs (et pas uniquement l'âge) intervient dans la genèse de douleurs articulaires, avec en première ligne le mode de vie. De cette façon, le traitement pourra se montrer efficace chez certains et inefficace chez d'autres sans raison évidente, telle que l'âge. Ainsi, l'âge n'est pas un frein à l'efficacité du traitement mais il en limite les effets.

Pour plus d'1 patient sur 5, nous n'avons pas pu obtenir de résultat. Cela s'explique par différentes raisons. En premier lieu, la présence d'alcool dans le mélange peut parfois constituer un problème. En effet, certains patients présentent une mauvaise tolérance digestive à l'alcool et ne peuvent donc pas prendre le remède. Malheureusement, l'harpagophyton n'existe pas encore sous forme glycinée. Il est néanmoins toujours possible d'évaporer l'alcool en faisant chauffer le mélange au bain marie.

En deuxième lieu, pour des raisons pratiques, il n'a pas toujours été évident d'obtenir un retour pour les patients les plus âgées (déplacement à la pharmacie et accessibilité téléphonique difficile).

Une autre raison est le prix du mélange. Un des 40 patients nous a souligné le coût important du traitement si celui-ci devait être pris au long cours. Cela peut donc représenter un frein voire bloquer l'accès à ce type de thérapeutiques pour certains patients.

Par ailleurs, pour d'autres, les douleurs articulaires sont parfois secondaires (polyopathologies) ou supportables, la prise du mélange n'a alors pas été un impératif.

La dernière raison est que certains patients pensent que le mélange de plantes fonctionne à court terme, au même titre que le doliprane. Or, son efficacité n'est pas immédiate. Pour observer son éventuelle efficacité, il faut le prendre 3 fois par jour, plusieurs semaines de suite.

Concernant l'aspect pratique de l'expérimentation, je peux, avec le recul, émettre un certain nombre de remarques sur le travail effectué.

En effet, à l'origine, j'avais décidé de réaliser un suivi, mois par mois, des patients présents dans l'étude. Cependant, cela s'est avéré difficile à mettre en place pour plusieurs raisons. La première est que certains d'entre eux ne se sont pas représentés à l'officine alors que le traitement semblait plutôt bien fonctionner. La seconde est que d'autres ont omis de préciser, à leur retour à l'officine, qu'ils faisaient partie de l'expérimentation. Et enfin, collecter des données mois par mois n'était pas facile étant donné que je ne suis pas employé à la pharmacie de Mr Sonntag. Pour compenser les absences de notes de certains patients, j'ai procédé à des appels téléphoniques. Grâce à ces appels, j'ai pu obtenir leur note de la douleur, leurs impressions quant à l'efficacité du traitement, mais également davantage d'informations les concernant (leur pathologie, des détails sur leur douleur, etc.).

Le recueil des données a donc été réalisé à la pharmacie par l'équipe officinale par le biais des fiches de suivi ; ces données ont ensuite été complétées par les appels téléphoniques que j'ai effectué.

CONCLUSION GENERALE

L'objet de ma thèse était d'examiner l'efficacité d'un traitement naturel dans la prise en charge des douleurs articulaires. En effet, le recours aux antalgiques et aux anti-inflammatoires n'est pas satisfaisant au vu de leurs effets secondaires.

Parmi les remèdes naturels, la phytothérapie peut représenter une réelle opportunité. C'est pourquoi, pour ma thèse, j'ai choisi de réaliser une étude pratique en collaboration avec Mr Sonntag. Il m'a proposé de mettre l'accent sur quatre plantes qui semblaient être intéressantes dans le soulagement des douleurs articulaires.

Parmi elles, l'harpagophyton, reconnue officiellement pour son action bénéfique dans le soulagement des affections rhumatismales douloureuses, constituait la moitié du mélange.

Au terme de cette expérimentation, l'analyse des résultats apporte une réelle satisfaction. Ces résultats se sont révélés concluants et les impressions émises par certains patients sont encourageantes. En effet, plus d'un patient sur deux a vu une amélioration de son état avec une baisse plus ou moins importante de ses douleurs. Il existe alors, chez un nombre significatif de patients, une efficacité certaine de ce mélange de plantes.

Malgré ses limites, l'expérimentation que j'ai menée a donc le mérite "d'ouvrir une porte". Elle nous offre, à petite échelle, une analyse quantitative de l'efficacité d'un traitement phytothérapique. Ce phyto-remède représente une solution complémentaire (ou de substitution lorsqu'elle est demandée par le patient) prometteuse dans le soulagement des douleurs d'origine inflammatoire. Cela constitue un message pouvant permettre aux professionnels de santé d'être davantage attentif quant à la crédibilité de ce genre de thérapeutiques.

Il est certain qu'une expérimentation de plus grande envergure, cette fois-ci randomisée et menée en double aveugle, serait intéressante à mettre en place et pourrait apporter des conclusions encore plus probantes sur l'efficacité de ce traitement. Cela donnerait une assise scientifique à la phytothérapie et permettrait davantage de la concilier avec l'allopathie classique.

D'un point de vue personnel, cette thèse m'a permis de conforter et d'accentuer mon regard sur l'impact bénéfique que peut avoir la phytothérapie sur la prise en charge des patients au comptoir, que ce soit pour soulager leurs douleurs articulaires autant que pour toute autre affection.

BIBLIOGRAPHIE

1. LUU C. Arthrite, arthrose et douleurs articulaires - Moins souffrir ! Phytothérapie, Aromathérapie, Gemmothérapie, Nutrithérapie... Dangles. PIKTOS; 2013. 378 p.
2. LAOUSSADI S. L'arthrose - Description, traitements et conseils. Ellipses; 1999.
3. Qu'est-ce que l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
4. Lequesne M, Menkès C-J. Atlas de l'arthrose. NEGMA laboratoires. 1995.
5. Chevalier X, Richette P. Cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. EMC - Rhumatol-Orthopédie. janv 2005;2(1):41-58.
6. de Jaeger C, Cherin P. L'arthrose : une nouvelle maladie inflammatoire ? Actualités fondamentales et thérapeutiques. Médecine Longévité. sept 2011;3(3):116-36.
7. Tissu cartilagineux - Dictionnaire médical [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.net/term/55007,1,xhtml>
8. L'arthrose [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.bcr.uilg.ac.be/arthrose.html#1>
9. Le Pen C, Reygrobelle C, Gérentes I. Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Étude COART France. Rev Rhum. déc 2005;72(12):1326-30.
10. Arthrose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose>
11. Livre Blanc : Chapitre 3 : Épidémiologie des maladies rhumatismales [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Livre-Blanc/C6-epidemiologie.asp>
12. Item 57 : Objectifs terminaux / chapitre VI : Arthrose / Mars 2007 [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/57_poly_arthrose.pdf
13. COFER. Item 57 : Arthrose [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato5/site/html/1_2.html
14. Laadhar L, Zitouni M, Kalle-Sellami M, Mahjoub M, Sellami S, Makni S. Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique: facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires. Rev Médecine Interne. août 2007;28(8):531-6.
15. Rannou F, Sellam J, Berenbaum F. Physiopathologie de l'arthrose : conceptions actuelles. Presse Médicale. nov 2010;39(11):1159-63.

16. Blom AB, van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, van der Kraan PM, van Rooijen N, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis : Involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum.* janv 2007;56(1):147-57.
17. Symptômes arthrose : Connaître les symptômes de l'arthrose – Arthrolink [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/maladie/connaitre-l-arthrose/les-symptomes-de-l-arthrose>
18. Comment diagnostiquer l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-diagnostiquer>
19. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *The Lancet.* juill 2015;386(9991):376-87.
20. Arthrose : les articulations les plus touchées par l'arthrose - Arthrolink [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/maladie/connaitre-l-arthrose/les-articulations-concernees>
21. Qu'est-ce que l'arthrose ? [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0_definition.asp
22. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2014;28(1):5-15.
23. Quelles sont les causes de l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quelles-sont-les-causes-de-larthrose>
24. Richette P. Estrogènes et arthrose – Estrogens and osteoarthritis. *La Lettre du Rhumatologue* N°342 / mai 2008;3.
25. Sowers M, Hochberg M, Crabbe JP, Muhich A, Crutchfield M, Updike S. Association of Bone Mineral Density and Sex Hormone Levels with Osteoarthritis of the Hand and Knee in Premenopausal Women. *Am J Epidemiol.* 1 janv 1996;143(1):38-47.
26. Delarue Y. Facteurs de risques de l'arthrose. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* févr 2005;6(1):4-8.
27. Sellam J, Berenbaum F. L'arthrose est-elle une maladie métabolique ? *Rev Rhum.* déc 2013;80(6):547-52.
28. Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis: what are the links? *Joint Bone Spine.* déc 2008;75(6):667-8.
29. Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C. Arthrose et obésité : modèles expérimentaux. *Rev Rhum.* déc 2008;75(12):1215-9.

30. Haute Autorité de Santé - Arthrose : le paracétamol en 1re intention lors des crises douloureuses [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974704/fr/arthrose-le-paracetamol-en-1re-intention-lors-des-crises-douloureuses
31. ARTHROSE: L'inefficacité du paracétamol à nouveau démontrée [Internet]. santé log. 2017 [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/arthrose-linefficacite-du-paracetamol-nouveau-demontree>
32. Chevalier X. Les antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) – Slow acting drugs. Mise Au Point. La Lettre du Rhumatologue N°346 / Novembre 2008 : 9
33. Comment se traite aujourd'hui l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-se-traite-aujourd'hui-larthrose>
34. Lavage articulaire du genou [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.hopital-dcss.org/soins-services-hopital/informations-medicales/item/203-lavage-articulaire-du-genou.html>
35. Rééducation arthrose : Soulager la douleur avec la rééducation – Arthrolink [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/traitements/la-reeducation>
36. VIDAL - Gonarthrose, coxarthrose - Prise en charge [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1586/gonarthrose_coxarthrose/prise_en_charge/
37. Faivre C, Ghedira K, Goetz P, Lejeune R. Harpagophytum procumbens (Pedaliaceae). Phytothérapie. 1 août 2007;5(3):150-3.
38. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie - Phytochimie - Plantes médicinales. 5e édition. Lavoisier / TED & DOC; 2016. 1487 p.
39. Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's Claw-a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. J Ethnopharmacol. 11 oct 2012;143(3):755-71.
40. OMS | Sécurité des patients et protection des plantes médicinales : lignes directrices destinées à une industrie qui vaut 60 milliards de dollars [Internet]. WHO. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/np3/fr/>
41. WICHTL M, ANTON R. Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. TEC & DOC. 2003. 689 p. (2e édition).
42. Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) Monograph.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.altmedrev.com/archive/publications/13/3/248.pdf>
43. La composition de l'harpagophytum [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.harpagophytum.info/info/la-composition-de-l-harpagophytum-18.php>

44. Harpagophyton - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/harpagophyton-harpagophytum-procumbens.html>
45. L'avis des scientifiques concernant l'harpagophytum [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.harpagophytum.info/info/l-avis-des-scientifiques-concernant-l-harpagophytum-13.php>
46. EMA / HMPC / European Union herbal monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix. février 2016 :8.
47. BRUNETON J. Phytothérapie - Les données de l'évaluation. TEC & DOC; 2002. 242 p.
48. Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. *Planta Med.* avr 1992;58(2):117-23.
49. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* janv 2001;8(1):28-30.
50. Haseeb A, Ansari MY, Haqqi TM. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2017;35(2):311-20.
51. Huang TH-W, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *J Ethnopharmacol.* 8 mars 2006;104(1-2):149-55.
52. Inaba K, Murata K, Naruto S, Matsuda H. Inhibitory effects of devil's claw (secondary root of Harpagophytum procumbens) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *J Nat Med.* avr 2010;64(2):219-22.
53. Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *J Altern Complement Med.* 2006;12(10):981-993.
54. Lagorce T, Buxeraud J, Guillot X. Comprendre l'arthrose. *Actual Pharm.* 1 avr 2016;55(555):18-22.
55. Wegener T, Lüpke N-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). *Phytother Res Int J Devoted Pharmacol Toxicol Eval Nat Prod Deriv.* 2003;17(10):1165-1172.
56. Chrubasik S, Thanner J, Künzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* avr 2002;9(3):181-94.

57. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*. juin 2000;7(3):177-83.
58. Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res PTR*. févr 2008;22(2):149-52.
59. *Harpagophytum* [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.guide-phytosante.org/anti-inflam-antalgiques/harpagophytum/>
60. Mahomed IM, Ojewole JAO. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother Res PTR*. déc 2004;18(12):982-9.
61. ROMBI M, ROBERT D, GUEDON D, ROSIER-SALA C, RENZACCI E. 120 plantes médicinales - composition, mode d'action et intérêt thérapeutique...de l'ail à la vigne rouge [Internet]. Editions Alpen. 2007. 527 p. Disponible sur: www.alpen.mc
62. [guide-cassis.pdf](https://www.agrireseau.net/agriculturebiologique/documents/guide-cassis.pdf) [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.agrireseau.net/agriculturebiologique/documents/guide-cassis.pdf>
63. Rammal H, Badran B, Soulimani R. Notes ethnobotanique et phytopharmacologique de *Ribes nigrum* L. *Phytothérapie*. 1 oct 2011;9(5):287-9.
64. L'histoire de la petite baie noire... | Terroirs Bourguignons [Internet]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.terroirs-bourguignons.com/fr/gastronomie-restauration-bourgogne/articles/histoire-baie-noire-cassis>
65. Le Cassis [Internet]. [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.guide-phytosante.org/veinotoniques-articulations/cassis/>
66. EMA / HMPC. Assessment report on *Ribes nigrum* L., folium. janv 2017;29.
67. Herbal Medicines [Internet]. Fourth edition. Pharmaceutical Press; 2013.
68. Cassis - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/cassis-ribes-nigrum.html>
69. Declume C. Anti-inflammatory evaluation op a hydroalcoholic extract op black currant leaves (*Ribes nigrum*). *J Ethnopharmacol*. 1 nov 1989;27(1):91-8.
70. Garbacki N, Angenot L, Bassleer C, Damas J, Tits M. Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. juin 2002;365(6):434-41.
71. Garbacki N, Tits M, Angenot L, Damas J. Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. *BMC Pharmacol*. 21 oct 2004;4(1):25.

72. Garbacki N, Kinet M, Nusgens B, Desmecht D, Damas J. Proanthocyanidins, from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *J Inflamm.* 9 août 2005;2(1):9.
73. Sasaki T, Li W, Zaike S, Asada Y, Li Q, Ma F, et al. Antioxidant lignoids from leaves of *Ribes nigrum*. *Phytochemistry.* nov 2013;95:333-40.
74. Ohguro H, Ohguro I, Katai M, Tanaka S. Two-Year Randomized, Placebo-Controlled Study of Black Currant Anthocyanins on Visual Field in Glaucoma. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 22 févr 2012;228:26-35.
75. Curcuma : définition de CURCUMA, subst. masc. [Internet]. *La langue française.* 2019 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition-curcuma/>
76. Labban L. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. :7.
77. EMA / HMPC. Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma. sept 2018;34.
78. *Curcuma longa* (PROTA) — PlantUse Français [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: [https://uses.plantnet-project.org/fr/Curcuma_longa_\(PROTA\)](https://uses.plantnet-project.org/fr/Curcuma_longa_(PROTA))
79. Ammon HPT, Wahi' MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. Review ; mai 1990 :7.
80. Ukil A, Maity S, Karmakar S, Datta N, Vedasiromoni JR, Das PK. Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Br J Pharmacol.* mai 2003;139(2):209-18.
81. Julie S. Jurenka, MT (ASCP) / Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa* A Review of Preclinical and Clinical Research / *Alternative Medicine Review* Volume 14, Number 2. 2009
82. Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 1 févr 2003;9(1):161-8.
83. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res.* 1 sept 2001;480-481:243-68.
84. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 sept 1999;163(6):3474-83.
85. Tilak JC, Banerjee M, Mohan H, Devasagayam TPA. Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytother Res.* oct 2004;18(10):798-804.

86. Ali BH, Marrif H, Noureldayem SA, Bakheit AO, Blunden G. Some Biological Properties of Curcumin: A Review. *Nat Prod Commun.* juin 2006;1(6):1934578X0600100.
87. Akram M, Ahmed A, Usmanghani K, Hannan A, Mohiuddin E, Asif M. CURCUMA LONGA AND CURCUMIN: A REVIEW ARTICLE. *Volume 55, No 2 P. 65-70, 2010 :6.*
88. Krup V, Prakash L H, A H. Pharmacological Activities of Turmeric (*Curcuma longa* linn): A Review. *J Homeopathy Ayurvedic Med.* 2013 [cité 29 oct 2019];02(04).
89. Shao Z-M, Shen Z-Z, Liu C-H, Sartippour MR, Go VL, Heber D, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2002;98(2):234-40.
90. Bahadori F, Demiray M. A Realistic View on “The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin”. *ACS Med Chem Lett.* 14 sept 2017;8(9):893-6.
91. Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Mol Basel Switz.* 3 juin 2011;16(6):4567-98.
92. Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin [Internet]. *BioMed Research International.* 2014
93. Lee HS. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresour Technol.* 1 août 2006;97(12):1372-6.
94. Yu ZF, Kong LD, Chen Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J Ethnopharmacol.* nov 2002;83(1-2):161-5.
95. Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *J Ethnopharmacol.* mars 2007;110(2):356-63.
96. *Filipendula ulmaria* - Fleurs sauvages de l'Yonne [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <https://fleurssauvageyonne.github.io/flsv/blanc/filip.htm>
97. La Reine des Prés [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.guide-phytosante.org/anti-inflam-antalgiques/reine-pres/>
98. *Filipendula ulmaria* - Reine-des-prés, Spirée ulmaire [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: http://nature.jardin.free.fr/vivace/dn_filipendula-ul.html
99. Norb S. Sauvages du Poitou - Reine-des-prés: la Spirée qui inspira l'Aspirine [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.sauvagesdupoitou.com/84/636>
100. Katanić J, Boroja T, Mihailović V, Nikles S, Pan S-P, Rosić G, et al. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *J Ethnopharmacol.* 4 déc 2016;193:627-36.

101. Monographie de la pharmacopée française [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7de7ec56c14dc589d9cc7f5284a0bc4e.pdf
102. EMA / HMPC. Assessment report on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos. juill 2011;18.
103. Tunón H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol.* oct 1995;48(2):61-76.
104. Lamaison JL, Carnat A, Petitjean-Freytet C. [Tannin content and inhibiting activity of elastase in Rosaceae]. *Ann Pharm Fr.* 1990;48(6):335-40.
105. Drummond EM, Harbourne N, Marete E, Martyn D, Jacquier J, O’Riordan D, et al. Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytother Res PTR.* avr 2013;27(4):588-94.
106. Churin AA, Masnaia NV, Sherstoboev EI, Shilova IV. [Effect of *Filipendula ulmaria* extract on immune system of CBA/Calac and C57Bl/6 mice]. *Eksp Klin Farmakol.* oct 2008;71(5):32-6.
107. F Kazazi et al. Inhibition of xanthine oxidase activity by *Filipendula* species. *Thieme E-Journals - Planta Medica / Abstract.* Juillet 2009
108. Nitta Y, Kikuzaki H, Azuma T, Ye Y, Sakaue M, Higuchi Y, et al. Inhibitory activity of *Filipendula ulmaria* constituents on recombinant human histidine decarboxylase. *Food Chem.* juin 2013;138(2-3):1551-6.
109. Pan M-H, Lai C-S, Ho C-T. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct.* 2010;1(1):15-31.
110. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res.* 1 sept 2009;58(9):537-52.
111. Saibabu V, Fatima Z, Khan LA, Hameed S. Therapeutic Potential of Dietary Phenolic Acids [Internet]. *Advances in Pharmacological Sciences.* 2015 [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/aps/2015/823539/>
112. Samardžić S, Tomić M, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R, Maksimović Z. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation. *J Ethnopharmacol.* 4 déc 2016;193:652-6.
113. Barnaulov OD, Denisenko PP. [Anti-ulcer action of a decoction of the flowers of the dropwort, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.]. *Farmakol Toksikol.* déc 1980;43(6):700-5.

114. Samardžić S, Arsenijević J, Božić D, Milenković M, Tešević V, Maksimović Z. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *J Ethnopharmacol.* 1 mars 2018;213:132-7.
115. Marja P. Kähkönen *, Anu I. Hopia †, Heikki J. Vuorela ‡, Jussi-Pekka Rauha ‡, Kalevi Pihlaja §, Tytti S. Kujala § and, et al. Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds [Internet]. 1999
116. Barros L, Cabrita L, Boas MV, Carvalho AM, Ferreira ICFR. Chemical, biochemical and electrochemical assays to evaluate phytochemicals and antioxidant activity of wild plants. *Food Chem.* 15 août 2011;127(4):1600-8.
117. Katanić J, Boroja T, Stanković N, Mihailović V, Mladenović M, Kreft S, et al. Bioactivity, stability and phenolic characterization of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *Food Funct.* 8 avr 2015;6(4):1164-75.
118. Halkes SBA, Beukelman CJ, Kroes BH, Berg AJJ van den, Labadie RP, Dijk H van. In vitro immunomodulatory activity of *Filipendula ulmaria*. *Phytother Res.* 1 nov 1997;11(7):518-20.
119. Csedö K, Monea M, Sabău M, Eșianu S. The Antibiotic Activity of *Filipendula ulmaria*. *Planta Med.* décembre 1993;59(S 1):A675-A675.
120. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Reine-des-prés (sommite fleurie de) *Filipendula ulmariae* (L.) Maxim. *Phytothérapie. Formation continue / Matière médicale pratique.* octobre 2011;9(5):318-22.
121. Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytother Res.* 2010;24(5):649-56.
122. Neagu E, Paun G, Albu C, Radu G-L. Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *J Taiwan Inst Chem Eng.* 1 juill 2015;52:1-6.
123. Reine des prés (*Filipendula ulmaria*) [Internet]. AltheaProvence. 2016 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/blog/reine-des-pres-filipendula-ulmaria/>
124. Council of Europe et European Directorate for the Quality of Medicines et HealthCare (EDQM). Pharmacopée européenne. Strasbourg : Conseil de l'Europe; 2013.
125. Procédé d'extraction breveté / PhytoPrevent [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://deltapharm.ch/upload/media/Proc%C3%A9d%C3%A9_extraction_brevet%C3%A9%231530873547.pdf

ANNEXE

Fiche d'identification

Les données collectées seront bien-sûr utilisées anonymement et resteront confidentielles

Nom :

Âge :

Prénom :

Sexe : F M

Poids : Kg Taille : m

Tél :

Mail :

Traitement médicamenteux de l'arthrose :

- Traitements médicamenteux : Oui Non

Si oui, **quels médicaments** :

.....

.....

- Date début du traitement** de l'arthrose par les médicaments :

.....

- Quelle **note** donneriez-vous à **votre douleur** avant le traitement par les plantes : (entourer la réponse)

Zéro étant l'absence de douleur et dix, la douleur maximum imaginable.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Merci pour votre temps et votre participation !

Fiche de suivi

A remplir par l'équipe officinale

Nom : Prénom :	Âge :	Tel :
-------------------	-------	-------

Mélange de plantes n°	Date de délivrance :
<ul style="list-style-type: none">- Harpagophytum- Curcuma- Reine des prés- Cassis Posologie : gouttes fois/jour	Résultats :

Note de la douleur : (entourer la réponse)

Zéro étant l'absence de douleur et dix, la douleur maximum imaginable.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Mélange de plantes n°	Date de délivrance :
<ul style="list-style-type: none">- Harpagophytum- Curcuma- Reine des prés- Cassis Posologie : gouttes fois/jour	Résultats :

Note de la douleur : (entourer la réponse)

Zéro étant l'absence de douleur et dix, la douleur maximum imaginable.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

N° d'identification :

TITRE

Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés : mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire. Etude pratique en officine chez 40 patients souffrant de douleurs articulaires.

Thèse soutenue le 10 juillet 2020

Par Matthieu VANNSON

RESUME :

Les douleurs articulaires représentent un problème majeur de santé publique. Le plus souvent, il s'agit d'arthrose. Avec pas loin de 10 millions de français atteints, elle est la deuxième cause d'invalidité après les maladies cardiovasculaires. On peut estimer que tout homme et toute femme, à un moment de leur vie, et plus fréquemment à un âge avancé, vont souffrir de douleurs articulaires. Le problème est qu'aucun traitement curatif n'existe encore à ce jour. Les seuls moyens médicaux pour soulager ces douleurs sont des traitements symptomatiques. Le recours aux antalgiques et aux anti-inflammatoires est alors monnaie courante. Cependant, ils présentent de nombreux effets secondaires et beaucoup ne les tolèrent pas, particulièrement les personnes âgées. D'autres ne souhaitent plus recourir à l'allopathie classique et préfèrent se diriger vers des thérapies complémentaires plus douces, plus naturelles.

Parmi elles, la phytothérapie peut représenter une réelle opportunité. C'est pourquoi, pour ma thèse, j'ai choisi de réaliser une étude pratique à la pharmacie des Thermes à Nancy afin d'évaluer l'effet d'un mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire dans le soulagement des douleurs articulaires, à savoir l'harpagophyton, la reine des prés, le curcuma et le cassis. Sur une période d'un an, une collecte de données a été menée auprès de 40 patients.

Au terme de cette expérimentation, l'analyse des résultats apporte une réelle satisfaction. En effet, plus d'un patient sur 2 ont vu une amélioration de leur état avec une baisse plus ou moins importante de leurs douleurs. Malgré ses limites, l'expérimentation a le mérite "d'ouvrir une porte". Elle nous offre, à petite échelle, une analyse quantitative de l'efficacité d'un traitement phytothérapique. Ce phyto-remède représente donc une solution complémentaire prometteuse dans le soulagement des douleurs d'origine inflammatoire.

MOTS CLES : Douleurs articulaires – Arthrose – Phytothérapie – Harpagophyton *Harpagophytum procumbens* D.C.) – Cassis (*Ribes nigrum* L.) – Curcuma (*Curcuma longa* L.) – Reine des prés (*Filipendula ulmaria* L.)

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Marie-Paule SAUDER Maitre de Conférences	Laboratoire de mycologie et botanique Faculté de Pharmacie de Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 3, 4, 6

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
③ – Médicament ④ – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie ⑥ – Pratique professionnelle