

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11/09/2023
Par M. Grunewald-Krembel Maxence**

Alternatives naturelles aux AINS utilisés dans les pathologies courantes

Membres du jury :

Président : Bordage Simon, MCU pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille
Directeurs et Assesseur(s) : Kambia Nicolas, MCU Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille
Membre(s) extérieur(s) : Randoux-Wierre Laurence, Docteur en pharmacie, Titulaire à Villeneuve D'Ascq

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré Guise

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Dr Bordage, d'avoir accepté d'être le directeur lors de la rédaction de ma thèse et de m'avoir encadré durant ce travail. Merci pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre patience.

Au Dr. Kambia, d'avoir accepté d'être le président de jury lors de ma soutenance de thèse.

A Mme. Randoux d'avoir accepté d'être membre du jury lors de ma soutenance. Je vous remercie également de m'avoir accompagné pendant mes études, de m'avoir permis de me former dans votre officine. C'est vous et votre équipe qui m'avait appris le métier de pharmacien. Un grand merci.

A Mélanie, merci à toi de m'avoir soutenu et motivé durant la rédaction de cette thèse, même si mon entêtement à ne pas t'écouter ne nous a pas aidé. Je n'y serais jamais arrivé sans ton aide. J'ai beaucoup de chance de t'avoir.

A ma mère et à ma sœur, pour avoir été présentes dans toutes les étapes de ma vie. Merci pour votre amour et votre présence. Pour avoir fait de moi la personne que je suis, sans vous je n'en serais sûrement pas là.

A l'ensemble de ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements au cours de mes études.

A mes amis, pour tous les bons moments partagés ensemble.

Table des matières

Remerciements	12
Table des matières	13
Table des figures	16
Table des tableaux	19
Listes des abréviations	20
Introduction	25
Première partie : généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	29
I. Rappel sur l'inflammation	29
II. Les phases de la réaction inflammatoire	30
A) Phase vasculo-sanguine	30
B) Phase cellulaire : cellule, médiateur et détersion	31
C) Phase de réparation tissulaire et cicatrisation	36
II. L'histoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	37
A) Origine des AINS	37
B) Évolution de l'utilisation en France des AINS	40
C) Quelques chiffres sur le terrain en France	42
III. Pharmacologie des AINS	47
A) Mécanisme d'action des AINS	47
B) La classification des AINS	47
C) Indications en fonction des molécules	49
D) Les effets indésirables	49
E) Les contre-indications et interactions médicamenteuses	51
Deuxième partie : Les plantes à actions anti-inflammatoire	53
I. Molécules actives d'origine végétale	53
A) Les composés terpéniques	54
1) Les monoterpènes	54
2) Les sesquiterpènes	55
3) Les diterpènes	55
4) Les triterpènes et stéroïdes	55
5) Les terpénoïdes	55
B) Les composés phénoliques	56

C)	Les alcaloïdes	57
D)	Les hétérosides	58

II) Pathologies courantes à l'officine et anti-inflammatoire d'origine naturelle59

A)	Migraine et céphalée	59
1)	Physiopathologie possible de la migraine	60
2)	Les règles hygiéno-diététiques	63
3)	Vitamines et oligo-éléments comme anti-migraineux.....	64
4)	Aromathérapie d'attaque de la crise migraineuse.....	65
a)	Menthol et huile essentielle de menthe poivrée	65
5)	Les plantes utilisées en traitement de fond de la migraine	69
a)	<i>Petasites hybridus</i>	69
b)	La grande camomille (<i>Tanacetum parthenium</i>)	72
c)	L'arbre aux milles écus (<i>Ginkgo biloba</i>)	75
d)	La marijuana (<i>Cannabis sativa</i>)	78
B)	Les douleurs dentaires	85
1)	La physiopathologie	85
2)	Les règles hygiéno-diététiques	86
3)	Les plantes utilisées dans les douleurs dentaires.....	87
a)	Le clou de girofle issu du giroflier (<i>Syzygium aromaticum</i>).....	87
b)	La myrrhe	92
c)	La réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	97
C)	Les douleurs menstruelles	101
1)	La physiopathologie	102
2)	Les règles hygiéno-diététiques	102
3)	Les plantes utilisées (Phytothérapie)	103
a)	L'herbes au punaise ou actée à grappe (<i>Actea/Cimicifuga racemosa</i>).....	103
b)	L'achillée millefeuille (<i>AchilleamMillefolium</i>)	105
c)	Le gattilier (<i>Vitex agnus-castus</i>).....	108
4)	Les Huiles essentielles utilisées (Aromathérapie).....	112
a)	La sauge sclarée (<i>Salvia sclarea</i>)	113
b)	La lavande vraie (<i>Lavandula augustifolia</i>).....	116
D)	Les douleurs musculosquelettiques	119
1)	La sémiologie des douleurs musculosquelettiques.....	120
2)	Intervention officinale dans ces pathologies	122
3)	Traitement conventionnel de ces douleurs	122
4)	Facteurs de risques et règles hygiéno-diététiques.....	123
5)	Les plantes à action locale.....	125
a)	Le souci des jardins (<i>Calendula officinalis</i>).....	125
b)	L'arnica (<i>Arnica montana</i>).....	126
c)	Le piment	129

6) Les plantes à action systémique	132
a) L'harpagophytum	132
b) Le cassis	136
c) Le CBD.....	139
7) Mise en garde sur la gaulthérie.....	140
8) Les épices et les douleurs articulaires	142
a) Le curcuma	142
b) Le poivre noir : <i>Piper nigrum</i>	148
c) Le gingembre	149
E) L'alimentation générale comme anti-inflammatoire.....	150
F) Mise en garde sur certaines plantes	154
1) Le griffonia	154
2) Le millepertuis	154
3) Le boswellia	156
G) Autres produits naturels	156
Conclusion.....	159
Bibliographies	161
Annexes	179

Table des figures

Figure 1 : Processus inflammatoire.....	29
Figure 2 : La résolution de l'inflammation	30
Figure 3 : Formation d'un œdème.....	31
Figure 4 : Les cellules de l'inflammation	32
Figure 5 : Cascade de l'acide arachidonique	34
Figure 6 : Cascade de l'acide arachidonique et effet de ses dérivés.....	35
Figure 7 : Papyrus Ebers (1534 avant notre ère).....	35
Figure 8 : Illustration feuille de Saule.....	37
Figure 9 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017	40
Figure 10 : Habitudes de consommations d'AINS chez les 421 participants d'une étude dans les hauts de France.....	43
Figure 11 : Répartition, en fonction de tranches d'âge, du pourcentage d'automédications dans une population d'habitants de la Somme.	43
Figure 12 : Symptômes motivant la prise d'AINS chez les patients de 26 officines dans la Somme de Mai à Novembre 2018.....	44
Figure 13 : Symptômes motivant la prise d'AINS en fonction du sexe chez 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes.....	45
Figure 14 : Pourcentage de personnes connaissant les effets indésirables des AINS sur 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes	45
Figure 15 : Mécanisme d'action des AINS	47
Figure 16 : Isoprène	54
Figure 17 : Exemple de phénols.	56
Figure 18 : la caféine.....	57
Figure 19 : Hétéroside de la digitale : la digitaline ou digitoxine	58
Figure 20 : Physiopathologie de la migraine	61
Figure 21 : Activation du canal TRPA1	62
Figure 22 : Menthe poivrée	65
Figure 23 : Mesure de l'intensité de la douleur après application de menthol, par mesures répétées	67
Figure 24 : Pétasite hybride	69
Figure 25 : Pourcentage de patients montrant une réduction d'au moins 50% du nombre de crises par rapport au début du traitement.....	71

Figure 26 : Grande camomille	72
Figure 27 : Étude Antemig® en traitement de fond de la migraine	74
Figure 28 Ginkgo biloba	75
Figure 29 Cannabis Sativa	78
Figure 30 : Phytocannabinoïdes et migraine.....	80
Figure 31 : Diminution de la sévérité des symptômes avant et après usage de cannabis	82
Figure 32 : Branche de giroflier et bouton floraux	87
Figure 33 : Score de douleur en fonction de la préparation	90
Figure 34 : Branche d'arbre à Myrrhe	92
Figure 35 : Coulée de résine formant la Myrrhe.....	93
Figure 36 : Comparaison de l'activité antibactérienne de la myrrhe, d'un placebo et d'un produit du commerce.....	95
Figure 37 : Plant de réglisse	97
Figure 38 : Comparaison du pourcentage de Streptococcus mutans présents dans la flore buccale de patients avec et sans sucette à la réglisse	99
Figure 39 : Actea racemosa	103
Figure 40 : Achillea millefolium	105
Figure 41 : Schéma Gattilier	108
Figure 42 : Score total des plaintes avant/après traitement (à gauche) ; CGI des patients après traitement en pourcentage. (à droite)	110
Figure 43 Évaluation de l'efficacité du traitement VAC et B6 selon les patientes en pourcentage	111
Figure 44 : Sauge sclarée	113
Figure 45 : Hypothèse de mécanisme d'action du sclaréol dans la dysménorrhée	114
Figure 46 : Lavande	116
Figure 47 : Évolution d'une articulation atteinte d'arthrose	121
Figure 48 : Calendula officinalis	125
Figure 49 : Arnica montana.....	126
Figure 50 : Capsicum annuum	129
Figure 51 : Harpagophytum	132
Figure 52 : Feuilles et fruits de cassis.....	136
Figure 53 : Curcuma longa.....	142
Figure 54 : Pourcentage d'inhibition de la curcumine sur le enzymes COX et LOX	143

Figure 55 : Effet de la curcumine sur la production de lymphocytes TB4 en comparaison à l'hydrocortisone et l'acide nordihydroguaiarétique.....	144
Figure 56 : Effet de la curcumine à différentes concentrations sur l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires.....	144
Figure 57 : Évolution sur 4 semaines du score WOMAC (douleur, raideur, fonctionnel) avec traitement à base d'extrait de <i>Curcuma domestica</i> et d'ibuprofène.	145
Figure 58 : Comparaison des effets indésirables ressentis par les patients durant l'étude.....	146
Figure 59 : Plaque de 1832 représentant un plant de poivre	148
Figure 60 : Effet de la pipérine et de l'indométhacine sur un œdème induit des pattes de rats	149

Table des tableaux

Tableau 1 : Médiateurs de l'inflammation	32
Tableau 2: Chronologie des étapes de la découverte de l'aspirine et des premiers essais cliniques.	38
Tableau 3 : Classification des AINS	48
Tableau 4 : Impact du traitement sur la sévérité de la migraine	67
Tableau 5 : Efficacité des traitements sur le soulagement des douleurs migraineuses 5, 15 et 30 minutes après installations nasales	67
Tableau 6 : Description statiques de l'études : effectif, genre, session, %THC et CBD	81
Tableau 7 : Évolution de l'intensité des symptômes	81
Tableau 8 : Score de la douleur : effectif, moyenne, maximum, minimum, écart type	90
Tableau 9 : Score sur les douleurs post-op et la cicatrisation dans les 3 groupes	91
Tableau 10 : Niveau de symptômes des participants des 2 groupes réparties en 3 catégories : aucun, bénin, modéré	118
Tableau 11 : Revue utilisées dans la rédaction de l'article	131
Tableau 12 : Score avant et après traitement des données cliniques, score WOMAC et EVA	135
Tableau 13 : Diminution en pourcentage de l'œdème de la pâte d'une souris induit par injection de carraghénanes après traitement témoin au sérum physiologique et éthanol, et traitement test avec différents dosages d'indométacine, acide niflumique et extrait de cassis	138
Tableau 14 : Comparaison des différents régimes alimentaire pro et anti-inflammatoire	151

Listes des abréviations

AA : acide arachidonique

AEA : anandamide

AFLAR : Association Française de Lutte Antirhumatismale

AHS: American Headache Society / CHS: Canadian Headache society

AFIPA : Agence Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable

AINS = NSAID'S : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien

AMPc/ADP/ATP : adénosine monophosphate cyclique / diphosphate/ triphosphate

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ANSES : L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

ASAT/ALAT : aspartate aminotransférase /alanine aminotransférase = transaminase

AVC : accident vasculaire cérébrale

Ca²⁺: ions calcium / Na⁺: ion sodium

CCl₄ : tétrachlorométhane

CBD : cannabidiol / CB1/CB2 : récepteur cannabinoïde

CGRP : Peptide relié au gène de la calcitonine

CI : contre-indication

CK : cytokine

COX : cyclo-oxygénase

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CREB : facteur de transcription liant l'AMPc

CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance

CYP 450 : cytochrome P450

DAG : diacylgérol

DDJ : = DDD = doses définies journalières

DFG : débit de filtration glomérulaire

DIU : dispositif intra-utérin

DL50 : dose létale 50

E-coli : *Escherichia coli*

EFNS : fédération européenne des sociétés neurologiques

EI : effets indésirables
EMA : agence européenne du médicament
ERK : Extracellular signal-regulated kinases
ES COP : Coopération scientifique européenne en phytothérapie
EVA : échelle visuelle analogique
FAAH : hydrolase des amides d'acides gras
FE/FA : femme enceinte/femme allaitante
FIV : fécondation in-vitro
FDA : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone = Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène
HE : huile essentielle
H. pylori : *Helicobacter pylori*
HS : hypersensibilité
IC : insuffisance cardiaque
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IH : insuffisance hépatique
IL : interleukine
IM : interaction médicamenteuse
iNos : oxyde nitrique synthétase
IP3 : inositol triphosphate
IR : insuffisance rénale / IRC : insuffisance rénale chronique
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSNA : inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline
Kg : kilogramme
Lct : leucotriène
LPS : lipopolysaccharide
MAO/IMAO : monoamine oxydase / Inhibiteur de la monoamine oxydase
MGO : méthylglyoxal
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MLCK : Myosin light-chain kinase
MMP : métalloprotéases matricielles

NK: Natural killer
NMDA: N-methyl-D-aspartate
NO: monoxide d'azote
NF-kB: nuclear factor kappa B
OMS : organisation mondiale de la santé
ORL : otorhinolaryngologie
PAF : facteur d'agrégation plaquettaire
PAG : substance grise périaqueducule
PE : précaution d'emploi
PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PLA2/ PLC : phospholipase A2/C
PGE2 : Prostaglandine
PGL2 : Prostaglandine = prostacycline
PKC : protéine kinase C
PMTS : premenstrual tension syndrome (syndrome prémenstruel)
PNN/PNE/PNB : polynucléaire neutrophile/éosinophile/basophile
PNNS : programme national nutrition santé
P. aeruginosa : *pseudomonas aeruginosa*
RE : réticulum endoplasmique
RGO : reflux gastro-œsophagien
RHD : règles hygiéno-diététiques
ROS/RNS : espèces réactives à l'oxygène/l'azote
S.A/ S.M : *Staphylococcus aureus*, mutans
SNC : système nerveux central
SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
STAT1: signal transducer and activator of transcription 1
THC: tetra hydro-cannabinol
TLR: Toll like receptor
TNF : tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumorale
TRPA1/V1/M8 : = Transient receptor potential cation channel = canal cationique de potentiel de récepteur transitoire ankyrine 1/vanilloïdes 1/melastin member 8
TXA2 : Thromboxane
UFC : unité formant colonie
UV : ultra-violet

VAC : Vitex agnus castus

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

2-AG : 2-arachidonoylglycérol

5HT : 5-Hydroxytryptamine = sérotonine

Introduction

Les glucocorticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont deux classes importantes d'anti-inflammatoires fréquemment utilisés en thérapeutique.

Cependant les glucocorticoïdes à long terme ou à forte dose peuvent entraîner des effets secondaires graves comme l'ostéoporose, des maladies métaboliques et des réactions cardiovasculaires.

Les AINS, quant à eux, peuvent engendrer des lésions de la muqueuse gastro-intestinale (inhibiteur non sélectif en particulier), une toxicité rénale, hépatique, des effets antiagrégants plaquettaire ainsi que des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (pour les inhibiteurs sélectifs de COX 2 en particulier).(1)

Des agents et des thérapies anti-cytokines ont été développé pour traiter l'inflammation en agissant exclusivement de manière extracellulaire. Par conséquent les problèmes de toxicité des organes et de troubles gastro-intestinaux ont rarement été observés. Cependant, ces médicaments peuvent réduire la défense contre l'infection et peuvent même induire des cancers ce qui en limite leurs utilisations. (2)

L'automédication est très courante en France ; 8 personnes sur 10 s'automédiquent, selon une étude de 2017 de l'IPSOS : principalement pour des céphalées (77%), des maux de gorges (69%), des rhumes, des rhinites (63%) ou des toux 62%.(3)

De plus une étude américaine a montré que les patients pensaient que les médicaments en libre-service étaient moins dangereux que ceux sur ordonnances. (4)

Selon un rapport de 2022 sur les produits de 1^{er} recours (médicaments en ventes libres ou à prescription médicale facultative *regroupant des substances actives adaptés à la gestion responsable de sa santé*, compléments alimentaires, dispositifs médicaux), la tendance à l'automédication en France est croissante. Le marché de l'automédication a pesé 2,064 milliards d'euros ce qui correspond à une croissance de plus 11,3 % par rapport à 2021.(5) Les produits de 1^{er} recours concernent 353 millions de dispensations (sans ordonnances) pour 4,296 milliard d'euros en 2022 dont 48,1% concernent des médicaments d'automédication.

Le marché de la douleur a lui rapporté 485 M€ soit une évolution de 15,6% par rapport à 2021. Dans le top 10 des produits d'automédication, on retrouve le Nurofen Flash® en 8^{ème} position avec 5,5 M€ et une augmentation de 0,1M€ par rapport en 2021. (5)

Malheureusement l'automédication n'est pas toujours éclairée et la méconnaissance de ses risques peut entraîner de graves conséquences. L'utilisation d'anti-inflammatoires avec une efficacité curative et une meilleure sécurité à long terme (ayant moins d'effets secondaires) est souhaitable. Les plantes peuvent représenter une solution.

L'objectif de cette thèse est d'identifier des alternatives aux AINS, substances surprescrites et dont les effets indésirables sont souvent ignorés du grand public selon ce que l'on peut remarquer dans la pratique officinale. Information qui ressort aussi dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) « Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves », qui met en avant les risques infectieux des AINS même en complément d'une antibiothérapie et sur une courte durée. (Annexe 1)

Il faut s'assurer de la pertinence des alternatives proposées car naturel ne veut pas dire sans danger.

L'enjeu sera aussi d'éduquer les patients sur la dangerosité des AINS qui est souvent méconnue.

Pour le choix des plantes, la thèse est basée sur ce qui revenait le plus souvent dans la littérature et ce que je trouvais intéressant à présenter en termes d'effets prometteurs et d'accessibilité en pharmacie.

L'officine (pharmacie et parapharmacie confondues) détient la moitié des parts de marché de la phytothérapie . Le reste est partagé entre grandes et moyennes surfaces, magasins bio et internet. En pharmacie on va retrouver en majorité des laboratoires comme Arkopharma® (leader du marché officinale), SID®, Forte Pharma®, Havea Groupe®, 3 chênes®, PiLeJe®, Santé verte®, Ipsen®, etc. En grande surface on va retrouver des marques comme Superdiet®, Juvamine®, Vitavea®, Naturland®. En aromathérapie on retrouve majoritairement PuresSENTIEL®, Pranarom®, Phytosun Arom®.(6–8)

On peut en déduire que les produits de ces laboratoires sont les plus représentés et les plus accessibles. Je me suis donc basé sur ce que proposaient ces marques comme plantes pour telles pathologies.

Pour ceci j'ai recensé ce qu'on pouvait trouver en officine comme point de départ. Puis à l'aide de mots clefs : « Phytomedecin ; Herbal Treatment ; anti-inflammatory ; Natural anti-inflammatory » ainsi que les noms latins des plantes que je recherchais, j'ai pu affiner mes recherches, trouver les plantes qui revenaient le plus souvent dans les thérapeutiques et discuter de leurs pertinences.

Première partie : généralités sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

I. Rappel sur l'inflammation

L'inflammation est un processus naturel de l'organisme en réponse à une agression exogène ou endogène de nature infectieuse (virus, bactérie, parasite), traumatique, auto-immune, ischémique, toxique ou encore chimique. (Figure 1)

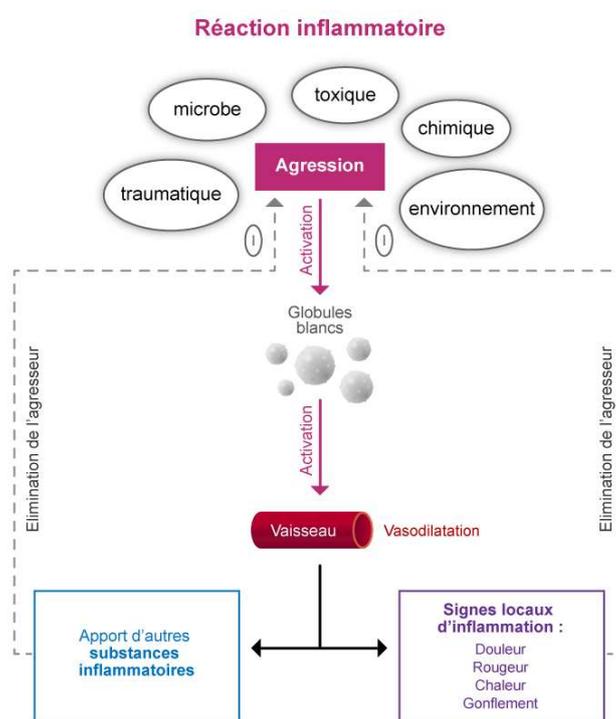


Figure 1 : Processus inflammatoire (9)

La réaction inflammatoire est mise en place par les cellules de l'immunité innée : les cellules leucocytaires telles que les macrophages, les mastocytes, cellules présentatrices d'antigène (CPA), les Natural Killers, les neutrophiles et les lymphocytes s'activent en réponse à un stimulus. Ces cellules libèrent des substances pro-inflammatoires : des amines et des peptides vasoactifs, des eicosanoïdes, des cytokines pro-inflammatoires et des protéines, provoquant une réponse vasculaire et cellulaire (10). (Figure 2)

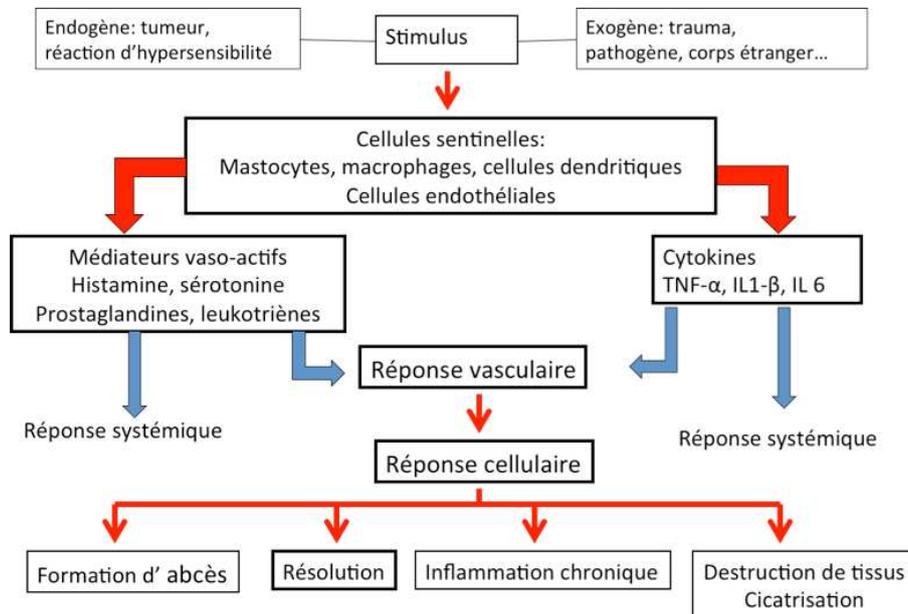


Figure 2 : La résolution de l'inflammation (10)

II. Les phases de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire s'effectue en 3 phases.

A) Phase vasculo-sanguine

La phase vasculaire comprend 3 étapes différentes (11–13) :

- Une vasodilatation locale permet une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement de la circulation locale. Cela provoque rougeur et chaleur.
- La formation d'un œdème* interstitiel augmente la pression osmotique et la perméabilité membranaire. Cela provoque le gonflement et la douleur par pression sur les nerfs. (Figure 3)
- L'infiltration des cellules immunitaires (diapédèse leucocytaire) dans le liquide interstitiel des tissus : en premier les polynucléaires puis les mastocytes pour finir par les lymphocytes. Ils vont permettre la détersion du foyer inflammatoire avec la destruction des micro-organismes infectieux et vont amorcer la réparation tissulaire.

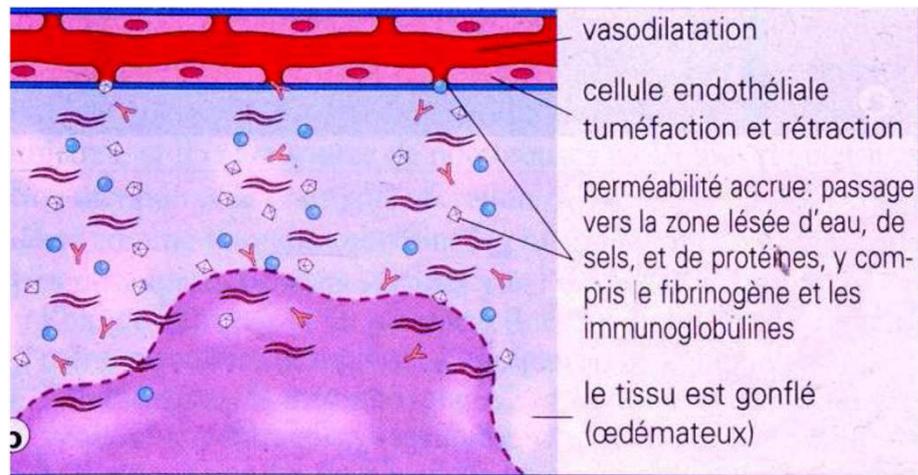


Figure 3 : Formation d'un œdème (4)

* L'œdème a un rôle multiple :

- Apport local de médiateurs chimiques (chimiotactisme) et de moyens de défenses (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément),
- Dilution des toxines s'accumulant au niveau de la lésion
- Constitution d'une barrière de fibrine plasmatique ce qui a pour but de limiter l'extension du foyer inflammatoire et éviter la diffusion des micro-organismes infectieux
- Favorise la diapédèse leucocytaire en ralentissement du courant circulatoire (hémococoncentration).

B) Phase cellulaire : cellule, médiateur et détersion

La 2^{ème} phase met en jeu différents types de cellules dans le but de former un granulome inflammatoire qui va permettre la sécrétion de médiateurs chimiques, la détersion et la réponse immunitaire adaptative. (11–13)

Il y a 2 types de cellules utilisées (Figure 4) :

- Cellules du sang : (13)
 - Les polynucléaires (surtout neutrophiles), qui interviennent précocement dans la phagocytose.
 - Les monocytes qui passent dans le sang pour former des histiocytes puis des macrophages avec phagocytose et présentation des antigènes aux CPA
 - Les lymphocytes B et T pour la réponse immunitaire adaptative. Cela permet la création de la mémoire immunitaire et des anticorps.

- Cellules du tissu conjonctif :(13)
 - o Les fibroblastes : ils interviennent en fin de processus inflammatoire pour la réparation tissulaire (synthèse de collagènes)
 - o Les cellules endothéliales : elles permettent le tonus vasomoteur, la fluidité du sang (anti-fibrinolytique), la coagulation locale pour éviter la diffusion hématogène de l'infection, l'adhérence membranaire permettant diapédèse, sécrétion molécules pro-inflammatoires (CK, dérivés lipidiques,...) (14)
 - o Les mastocytes : ils sécrètent des médiateurs chimiques (histamine, CK), des enzymes (hydrolase, protéase-peptidase, peroxydase), des dérivés lipidiques et les facteurs d'agrégaions plaquettaires (PAF) (15)
 - o Les macrophages résidents : phagocytose et présentation aux CPA

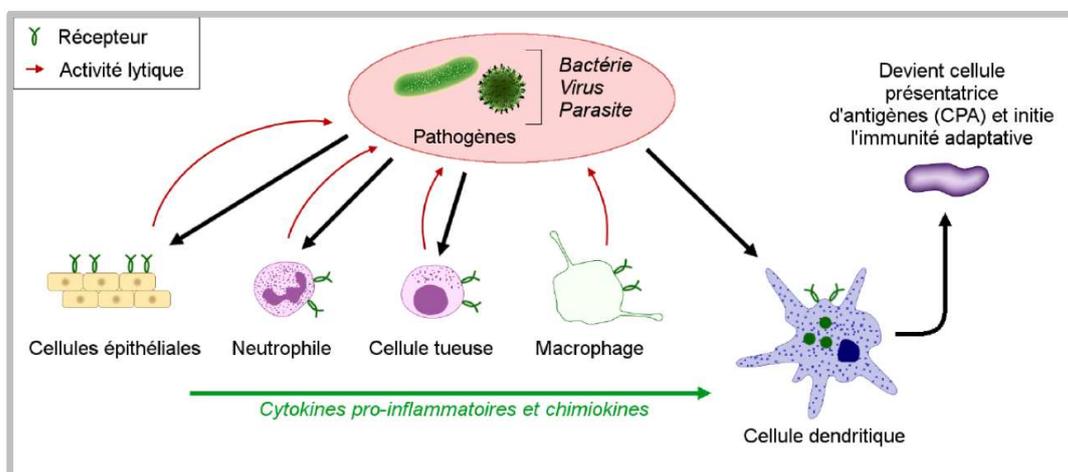


Figure 4 : Les cellules de l'inflammation (16)

Cette phase cellulaire met aussi en jeu plusieurs médiateurs chimiques (Tableau 1).

Tableau 1 : Médiateurs de l'inflammation(16)

Action	Médiateur
Vasodilatation	Monoxyde d'azote (NO), Histamine, prostaglandine, sérotonine
Perméabilité	Histamine, facteur du complément (C3a, C5a), bradykinine, leucotriène, NO, Facteur

	d'activation plaquettaire, sérotonine
Diapédèse	PAF, leucotriènes, C5a, IL-1, TNF α , sérotonine
Chimiotactisme	Composants bactériens, IL-8, leucotriènes, C5a
Fièvre	Prostaglandines, TNF, IL-1
Douleur	Prostaglandines, bradykinine
Nécrose	Radicaux libres, enzymes catalytiques

- Médiateurs d'origine plasmatique (13) :
 - Le système du complément (cascade enzymatique participant à la défense immunitaire contre les infections : lyse des cellules étrangères, élimination des complexes immuns et cellules apoptotiques)
 - Les facteurs de la coagulation (fibrine, plaquette)
 - Les kinines/kininogènes entraînent une vasodilatation artériolaire, l'altération des cellules endothéliales et la douleur
 - Le PAF : puissant phosphoglycéride pro-inflammatoire et agent nociceptif libéré au cours du processus inflammatoire par les mastocytes.

- Médiateurs d'origine tissulaire (13) :
 - Les amines-vasoactives : histamine (induit une vasodilatation et augmente la perméabilité membranaire), sérotonine (augmente la sensibilité au chimiotactisme, la perméabilité membranaire et induit une vasodilatation)
 - Les cytokines : IL 1,2,6,8
 - Les interférons (sécrétés par les cellules immunitaires et épithéliales en réponse à la présence de matériels génétiques étrangers : ils inhibent la réplication virale, ils sont antiprolifératifs (anti oncogéniques) et immunomodulateurs. Ils activent les macrophages et les NK.

- Les facteurs de nécroses tumorales (TNF) : sécrétés par les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes T, ils stimulent la synthèse des protéines de l'inflammation aiguë et activent le système de la coagulation.
- Les dérivés de l'acide arachidonique (Figure 5) : l'acide arachidonique est libéré des phospholipides membranaires sous l'effet de différentes hormones et en réaction à des infections/pathologies (agression, ischémie, traumatisme). Il est le précurseur de molécules actives dans l'inflammation : les eicosanoïdes, synthétisés par l'intermédiaire d'enzymes activés en réponse à des stimuli inflammatoires. (Figure 6)
 - Par la voie des cyclo-oxygénases :
 - ◇ Prostaglandine PGE₂ : vasodilatation
 - ◇ Prostaglandine PGL₂ ou prostacycline : vasodilatation, inhibition agrégation plaquettaire
 - ◇ Thromboxane (TXA₂) : vasoconstriction, agrégation plaquettaire.
 - Par la voie des lipo-oxygénases :
 - ◇ Leucotriènes : vasoconstriction, bronchospasme, perméabilité membranaire.

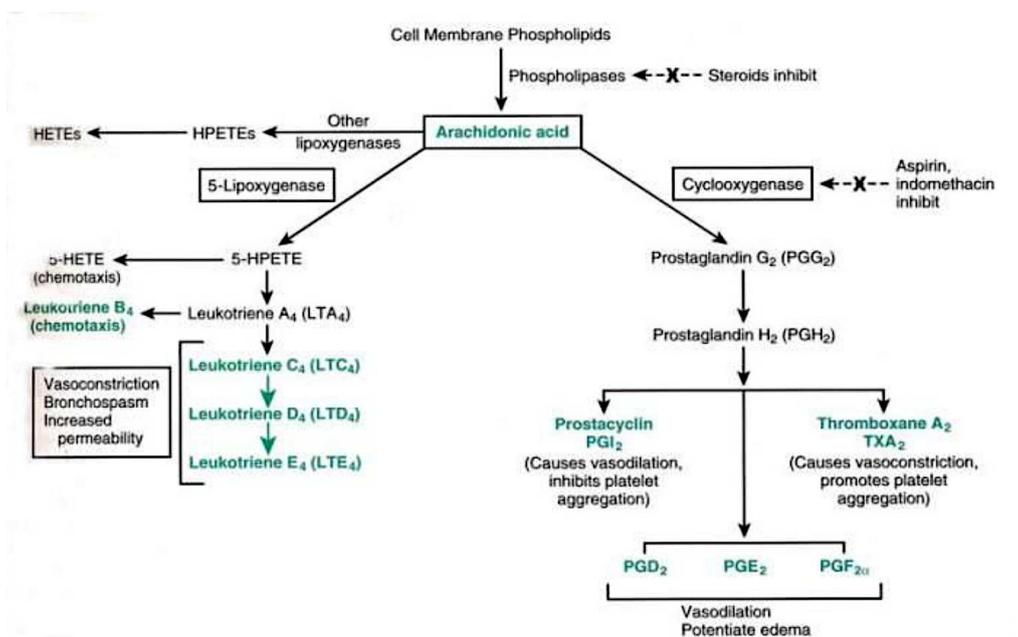


Figure 5 : Cascade de l'acide arachidonique(17)

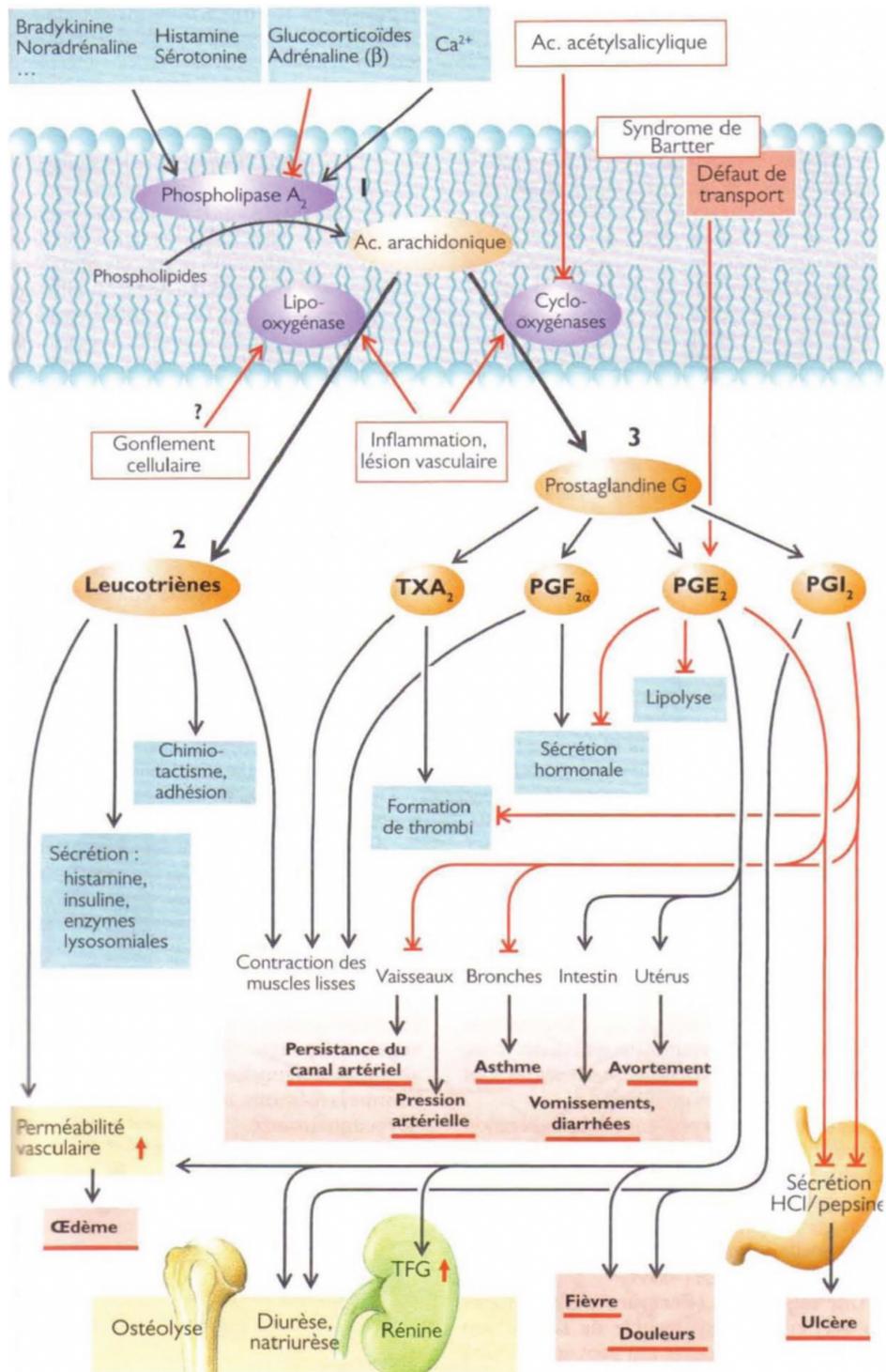


Figure 6 : Cascade de l'acide arachidonique et effet de ses dérivés.(12)

Enfin, la détersion est l'étape finale avant la réparation, c'est celle pendant laquelle le micro-organisme est détruit, le foyer inflammatoire nettoyé, les tissus nécrosés éliminés via les phagocytes et le drainage lymphatique ou l'exsudation (pus, caséum).(13)

Si cette phase est incomplète, une inflammation chronique pourra se déclencher.

C) Phase de réparation tissulaire et cicatrisation

C'est l'aboutissement du processus inflammatoire. Quand la détersion a été complètement réalisée, différentes cellules comme les fibroblastes se mettent en action pour œuvrer à la réparation cellulaire pour une cicatrisation complète ou conjonctive (comblement conjonctif suite à une perte de substance : fibrose) en fonction de la capacité de régénération du tissu lui-même. (13)

Essentiel à l'organisme, la réaction inflammatoire permet l'élimination des agresseurs (physiques, chimiques et micro-organismes) et la réparation tissulaire. Elle représente notre système de défense, bénéfique quand l'inflammation est contrôlée.

Malheureusement cette inflammation peut parfois devenir néfaste en fonction de sa localisation. Elle peut revêtir un caractère chronique quand le pathogène est trop agressif et impossible à éliminer, quand l'inflammation persiste dans le temps ou lors d'une anomalie de ce processus.

A un niveau plus général, l'inflammation provoque fièvre, douleur et inflammation locale entraînant des symptômes qui vont pousser le patient à prendre divers médicaments pour diminuer ceux-ci : antipyrétique, antalgique (paracétamol, opioïdes) ou anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes).

Nous nous intéresserons plus spécifiquement à ces derniers, les anti-inflammatoires et particulièrement aux AINS.

II. L'histoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

A) Origine des AINS

L'histoire des AINS n'a pas commencé avec le monde moderne, elle remonte à plus de 3500 ans. Déjà connues du temps des Sumériens, les premières traces écrites furent découvertes aux temps des guérisseurs de l'Égypte ancienne, dans le papyrus d'Ebers (1534 avant notre ère) (Figure 7). Un papyrus contenant 877 recettes médicales dont une qui utilisait l'écorce de saule (Figure 8) et le myrte pour soigner les douleurs articulaires. L'utilisation du saule (cataplasme, décoction) fut reprise de nombreuses fois à travers les époques : Hippocrate – père de la médecine, Galien – père de la pharmacie, chez les Romains avec Pline le Sage, au Moyen-âge, La Renaissance, dans l'empire Chinois. (18)

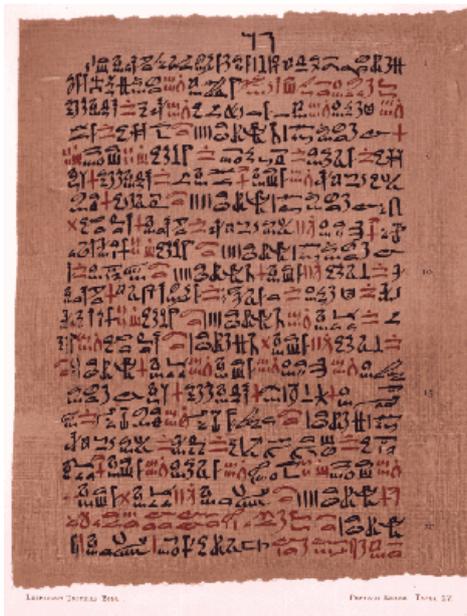


Figure 7 : Papyrus Ebers (1534 avant notre ère)



Figure 8 : Illustration feuille de Saule

C'est au 18^{ème} siècle, qu'Edward Stone, appuyé par la théorie des signatures, fit le raisonnement que si le saule blanc poussait dans les prairies humides/inondées et les marécages, il devait guérir les rhumatismes provoqués par l'humidité (19). Il parvint à extraire une poudre blanche, avec laquelle il prouva scientifiquement l'action antipyrétique et analgésique du saule, ceci en l'administrant à des patients par intervalle de 4h.

S'en suivent des décennies (Tableau 2) d'extractions successives et d'identifications du composé actif du saule : la salicine. Cependant celle-ci ainsi que son dérivé l'acide salicylique (ou salycinate de sodium) provoquaient de graves brûlures d'estomac. Problème qui fut résolu en acétylant cette molécule : en 1897, Hoffman produit, en reprenant les travaux d'un Français Charles Frédéric Gerhardt (1853), l'acide acétylsalicylique.

L'histoire est donc partie d'une théorie des signatures à la synthèse industrielle d'un nouveau composé mondialement connu nommé « Aspirine » commercialisé par Bayer®. De nos jours, l'aspirine n'est plus fabriquée à partir du saule, c'est une synthèse industrielle à partir du phénol. (18)

Tableau 2: Chronologie des étapes de la découverte de l'aspirine et des premiers essais cliniques.(18)

Table 1

Chronology of the milestones in aspirin discovery and early clinical trials.

The ancient history

Analgesic effects known by the Assyrians from the Sumerian period and described in the Ebers papyrus (1534 BCE), Hippocrates, Galen, Dioscorides and Pliny the Elder

In the 18–19th century

1763: Rev. Edward Stone uses willow bark as an antipyretic

1824: Francesco Fontana and Bartolommeo Rigatelli extract active ingredient from the willow bark

1828: Joseph Buchner identifies willow's active ingredient "Salicin"

1829: Henri Leroux refines salicin extraction process

1838: Raffaele Piria produces salicylic acid

1852: Charles Gerhardt chemically synthesizes impure and unstable acetylsalicylic acid

1855: Cesare Bertagnini discovers transient ototoxicity of salicylate

1859: Hermann Kolbe describes the chemical structure and synthesized salicylic acid

1876: First rigorous trial with salicin in rheumatism, by Thomas MacLagan

1897: Felix Hoffmann, under Eichengrün's direction, synthesizes acetylsalicylic acid in pure and stable form

1899: Bayer registers the new compound under the name "Aspirin"

In the 20th century

1900: Aspirin is patented in the United States

1904: Production of the stamped tablet form of aspirin by Bayer

1948: Paul Gibson proposes salicylic acid in treatment of coronary thrombosis

1953: Lawrence Craven uses aspirin in primary cardiovascular prevention

1971: Vane discovers the mechanism of action of aspirin

1974: First randomized trial of aspirin in secondary prevention of myocardial infarction, by Elwood et al.

1975: Aspirin found to reduce thromboxane A2 synthesis, by Samuelsson et al.

1976: Aspirin found to inhibit cyclooxygenase, by Hemler et al.

1978: Secondary prevention of stroke, The Canadian Cooperative Study Group

1982: Vane, Samuelsson and Bergström win the Nobel Prize for Medicine for topics related to aspirin mechanism of action

1983: Veterans Administration Study, the first placebo-controlled randomized trial on prophylactic use of aspirin in men with unstable angina

1988: ISIS-2 trial proves early aspirin treatment is effective on mortality from myocardial infarction

Ce n'est que plus tard au 20^{ème} siècle que le mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique commença à être étudié.

Harry Collier proposa un mécanisme d'action de l'aspirine après avoir examiné l'antagonisme entre bradykinine et aspirine.

En 1969, John Vane et Priscilla Piper (l'assistante de Collier) ont découvert une substance libérée par les poumons d'un cobaye en réponse à divers stimuli (anaphylaxie, perfusion de bradykinine, etc.) qui sera plus tard nommée prostaglandine : substance que venait bloquer l'acide acétylsalicylique.

L'action anti-inflammatoire venait d'être scientifiquement prouvée : l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine bloquant les cyclo-oxygénases (20).

Les recherches et la découverte du mécanisme d'action de l'aspirine favorisa le développement d'autres molécules : les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le terme anti-inflammatoire non stéroïdien et son acronyme AINS est apparu dans les années 1960 dans le but de se différencier des anti-inflammatoires stéroïdiens qui étaient en vogue dans les années 50 (décrit depuis 1941 mais en tant que médicament depuis 1949) (21). A leurs sorties, les stéroïdes étaient considérés comme miraculeux aussi bien sur les pathologies articulaires que sur l'humeur (effet euphorisant/boostant des corticoïdes). Ceci entraîna la surutilisation et une mauvaise prescription par les médecins, provoquant plus tard ce qui fut décrit comme les « épaves des stéroïdes : c'est-à-dire des patients souffrant d'ulcères, de peau fragile, d'ostéoporose, de réponses immunitaires altérées et de réparation dommageable du cartilage ». Ces patients déclenchent un syndrome de Cushing iatrogène.

A la fin des années 50, émergent des molécules dérivées du phénylbutazone : l'indométhacine et l'acide flufénamique, ceci dans un mouvement de recherche massif d'un « super stéroïde » sans effets indésirables, par les différentes sociétés pharmaceutiques. Il fallait donc différencier ces nouvelles molécules des stéroïdes qui avaient si mauvaise presse. Malheureusement distinguer le mécanisme d'action était impossible faute d'outil.

Quelques années plus tard grâce à l'utilisation de tissus embryonnaires de cartilage de poulet, l'effet délétère des AINS sur la biogénèse du cartilage était possible à étudier et prouver. En 1960, à l'aide de ce procédé Whitehouse put mettre à l'essai diverses molécules dans une étude intitulée : « Effect of hydrocortisone and some of their synthetic analogues upon the biogenesis of cartilage in vitro » (18) dans laquelle il étudiait les effets sur la biogénèse du cartilage d'un certain nombre de

glucocorticoïdes ainsi que de certains agents, qu'il nomma « anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Ce fut certainement la première apparition du terme « anti-inflammatoire non stéroïdien », terme adopté par la communauté scientifique internationale officiellement en 1964. Son acronyme n'apparut que 10 ans plus tard dans l'article « Nonsteroid anti-inflammatory agents » (Paulus and Whitehouse 1973) (22) : acronyme qui devint un concept à part entière, rassurant sur son utilisation auprès des médecins, certains de ne plus avoir à faire aux « épaves des stéroïdes » engendrées par les AIS.

La découverte du mécanisme d'action des AINS résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe en 1971, ils découvrent l'action inhibitrice de l'aspirine sur la production de prostaglandines.

De l'individualisation de la classe des AINS par rapport aux AIS a cependant découlé une prise de conscience croissante des propres effets indésirables de cette nouvelle classe : au final ce terme répondait juste à un besoin de détourner l'attention des AIS et de minimiser ces effets indésirables.

B) Évolution de l'utilisation en France des AINS

Bien que la consommation en France d'AINS soit moins importante et plus stable depuis quelques années que ses voisins européens, elle reste tout de même conséquente avec une consommation de 29,4 DDJ*/1000 hab/ jour (Figure 9).(23)

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DES ANTALGIQUES EN FRANCE
ENTRE 2006 ET 2017
[source IMS MIDAS et données publiques]

■ Antalgiques non opioïdes
Paracétamol + Aspirine
■ Antalgiques non opioïdes AINS
■ Antalgiques opioïdes faibles
■ Antalgiques opioïdes forts

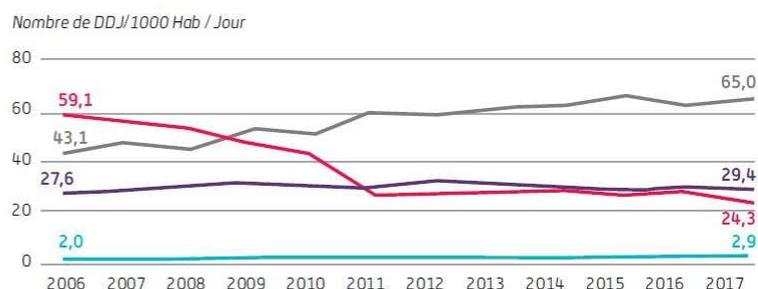


Figure 9 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006 et 2017 (source Ims Midas et données publiques)(24)

NB : Les données de vente de boîtes (laboratoires) et d'unités (IMS Health) ont été converties en DDJ soit "doses définies journalières"*, ou DDD (Defined Daily

Doses : posologies de référence pour un adulte de 70 Kg prise par jour) pour 1 000 habitants par jour. (25)

Depuis le 15 janvier 2020, les médicaments indiqués dans la fièvre et les douleurs contenant de l'aspirine, de l'ibuprofène et du paracétamol ne sont plus disponibles en accès direct : ils doivent être derrière le comptoir, même sans ordonnances. Ceci dans le but de renforcer le contrôle sur l'utilisation de ces médicaments et le rôle de conseil du pharmacien.

Cette même année, suite à des signalements de complications infectieuses graves avec les AINS, il a été demandé par l'ANSM un rapport (Annexe 1) auprès des centres de pharmacovigilance de Tours et Marseille sur l'ibuprofène et le kétoprofène.

Ce rapport conclut d'un rôle aggravant des AINS en cas d'infections (adultes et enfants confondus dans le cadre de fièvre et douleurs légères à modérées). Depuis 2000 à la date de parution de l'étude 2020, il y a eu 337 cas de complications infectieuses sévères dues à l'ibuprofène et 49 cas dues au kétoprofène chez des personnes sans facteurs de risques. Les complications sont des infections sévères de la peau, des sepsis, des infections pulmonaires compliquées, des infections neurologiques, ORL, etc., conduisant à l'hospitalisation voire au décès. Des complications survenues sur des durées de traitement courtes de 2-3 jours avec ou sans antibiotiques associés, prescrits ou en automédication.(26)

Une actualisation du rapport de l'ANSM a eu lieu le 27 avril 2023 après plusieurs signalements d'événements iatrogéniques par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) concernant les AINS. Des nouveaux cas de complications infectieuses chez des enfants et des adultes, parfois fatales après utilisation d'AINS ont été rapportés par les centres. Ceci même en cas de co-prescription d'AINS, précise le CRPV, ce que souligne l'ANSM dans le rapport.(27)

Un rappel de l'ANSM sur la prise d'AINS s'en est suivi :

- Privilégier le paracétamol dans les contextes d'infections courantes, surtout en automédication.
- Utiliser la dose minimale efficace (pas plus de 3 jours en cas de fièvre, pas plus de 5 jours en cas de douleurs).
- Ne pas prendre 2 AINS différents en même temps.
- Pas d'AINS s'il y a une infection au virus de la varicelle en cours (CI absolue)

- Si un traitement au long cours par AINS existe (ex pathologie rhumatismale), pas d'arrêt du traitement mais se rapprocher du médecin en cas de fièvre
- Pour la fièvre des enfants, si elle ne dépasse pas 38,5 degrés, il faut privilégier l'hydratation, une pièce fraîche et enlever quelques épaisseurs de vêtements.
- Pour les femmes enceintes, les AINS sont à utiliser avec précaution les 2 premiers trimestres, et CI à partir du troisième.

Grâce à des thèses effectuées sur le terrain par des médecins et pharmaciens, j'ai pu récupérer des chiffres appuyant la méconnaissance sur les AINS en France.

C) Quelques chiffres sur le terrain en France

Une thèse de 2022 s'est intéressée à l'« Évaluation des informations recueillies et dispensées par le pharmacien lors de la délivrance d'ibuprofène sans ordonnance en pharmacie »(28)

Sur 1529 personnes sollicitées, 300 ont été incluses dans l'étude : 93,67% ont déclaré avoir acheté en libre services des AINS (16% ont même déclaré en acheter souvent, 33% occasionnellement, 51% rarement). Dans la moitié des cas, le pharmacien n'interrogeait pas sur le motif de l'achat d'ibuprofène et dans 88% des cas le pharmacien ne demandait pas les antécédents, dans 74% des cas pas de demande sur les traitements habituels de la personne, dans 42% des cas le pharmacien ne précisait pas la posologie.(28)

Une thèse de 2021 s'est intéressée à l' « Évaluation de la consommation des antalgiques de palier I (paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens) chez des patients de cabinets de médecine générale des Hauts de France »(29)

421 questionnaires sur la consommation de paracétamol et d'AINS ont été étudiés. Ils portaient sur le mode d'acquisition (ordonnance ou vente libre), les motifs de consommation, la posologie, les contre-indications et effets indésirables.

La durée moyenne d'utilisation était de 2 à 5 jours. Les motifs motivant la prise étaient dans l'ordre : douleurs articulaires et musculaires (34,5%), céphalées (20,1%), état grippal (15%), douleur dentaire (14,7%), fièvre (9,2%), douleur abdominale (7,8%). "

La prise d'AINS était dans 60,4% via ordonnances, 19,8% en vente libre, mais 27,5% ont déclaré ne pas en consommer (Figure 10).

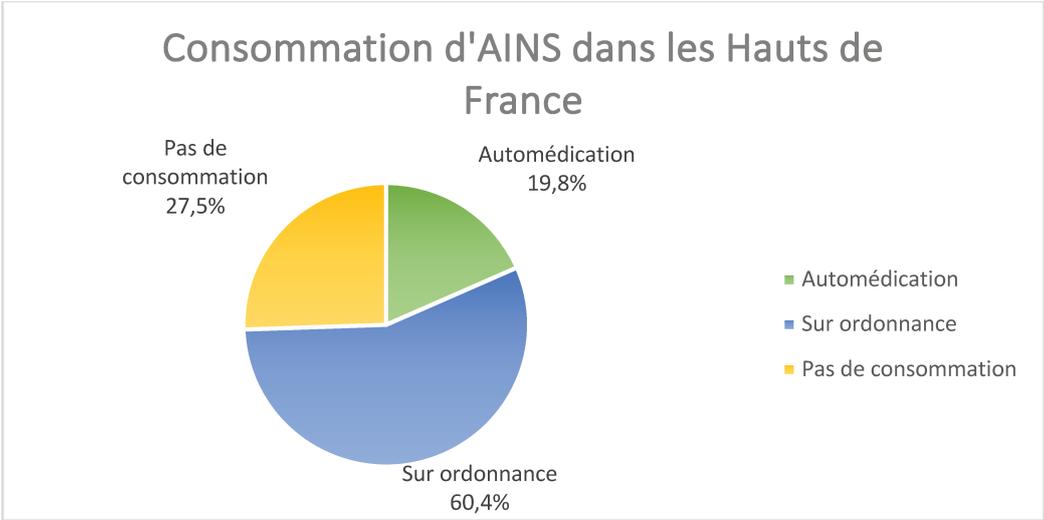


Figure 10 : Habitudes de consommations d'AINS chez les 421 participants d'une étude dans les hauts de France(29)

Une thèse de 2018 s'est intéressée à l'« Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : état des lieux des connaissances et des pratiques de patients dans la Somme ». Sur une cohorte de 285 patients interrogés (de toute catégorie socio-professionnelle), 67% (soit 191) des participants ont déclaré avoir déjà consommé des AINS en automédication.(30)

En termes de pourcentage (voir figure 11), on retrouvait le plus d'automédication chez les 18-29 ans et ensuite les 30-64 ans. Les personnes issues de catégories socio-professionnelles plus aisées avaient plus tendance à s'automédiquer.(30)

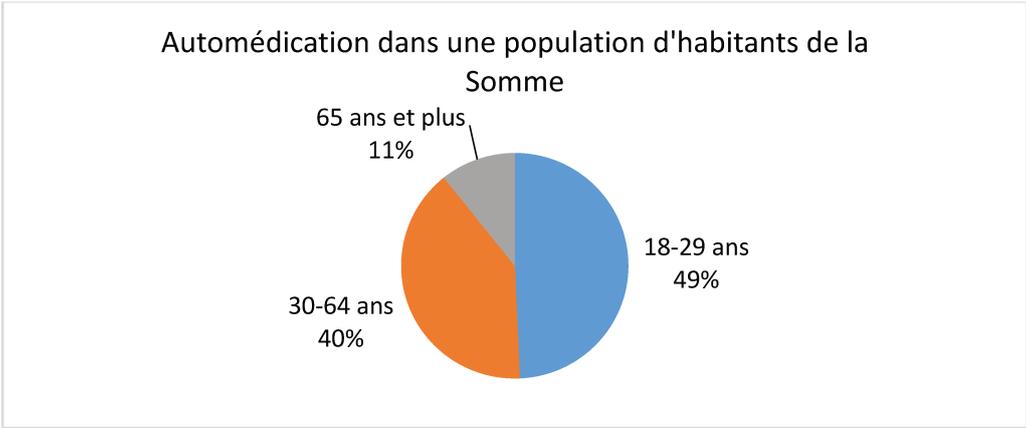


Figure 11 : Répartition, en fonction de tranches d'âge, du pourcentage d'automédications dans une population d'habitants de la Somme. (28)

Les motifs de l'automédication étaient dans l'ordre : Céphalées/migraines, douleurs articulaires et musculaires, fièvre, rhume, douleurs dentaires, dysménorrhée (Figure 12). Très peu de patients étaient au fait des interactions possibles avec leurs pathologies ou leurs traitements. Ni des différents effets indésirables, hormis ceux digestifs.(30)

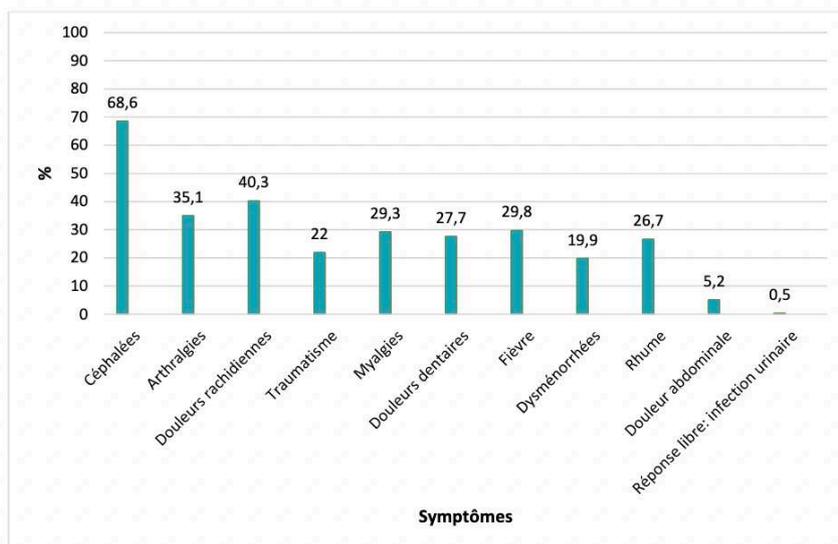


Figure 12 : Symptômes motivant la prise d'AINS chez les patients de 26 officines dans la Somme de Mai à Novembre 2018(30)

Une thèse de 2014 s'est intéressée aux : « Anti-Inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication : évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes ».(31)

Le recueil a été effectué par le biais de 12 médecins généralistes collaborant à l'étude, 600 questionnaires ont été distribués avec des questions sur les différents AINS, les effets indésirables, les raisons de la prise de ces médicaments et si c'était dans le cadre de l'automédication : 334 patients ont été retenus (217 femmes et 113 hommes). Les résultats ont montré que les raisons motivant la prise d'AINS pour les patients interrogés étaient (Figure 13) : les céphalées (74,85%), la fièvre (51,5%), les infections ORL (44,91%), les douleurs dentaires (38,62%), les douleurs articulaires et musculaires (35,93% et 37,12%), les dysménorrhées (26,95%), les douleurs abdominales (7,78%). (31)

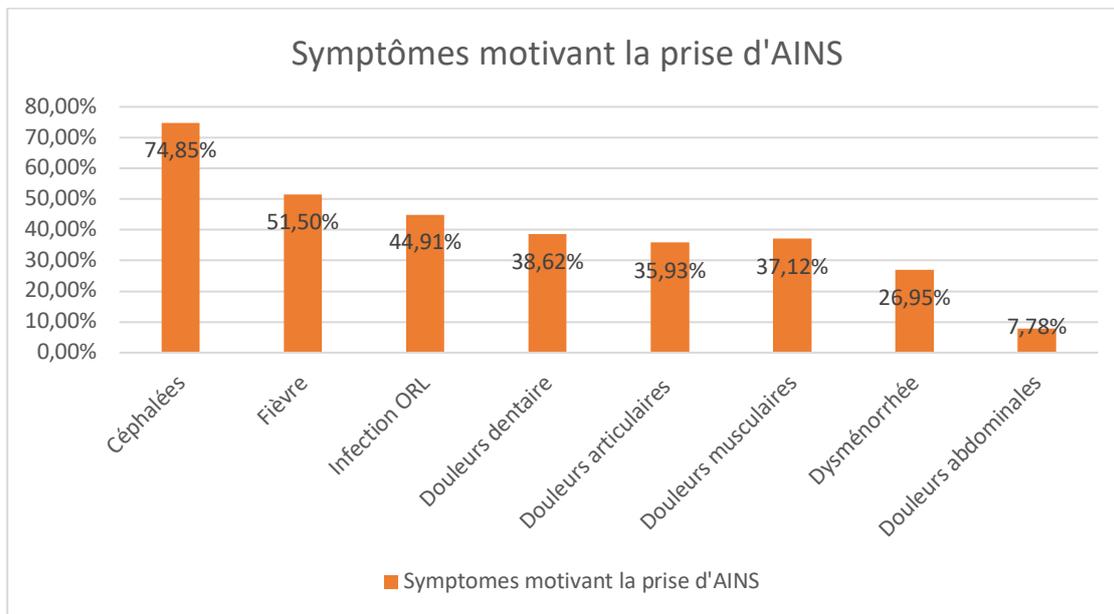


Figure 13 : Symptômes motivant la prise d'AINS en fonction du sexe chez 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes (31)

Au niveau de la connaissance des effets indésirables (voir figure 14), si 78,7% connaissaient l'effet indésirable épigastralgie, seulement 28,4% étaient au courant de la néphrotoxicité, 27% pour les problèmes cutanés (éruption et urticaire), 23,7% pour les risques cardiovasculaires et 14,7% pour les risques de surinfection et septicémie (soit 85% des patients ignorant le risque d'aggravation infectieuse). Le niveau de connaissance moyen par tranche d'âges a donné un niveau de connaissance globale évalué à 10,46/20 pour les 10-39 ans, 9,72/20 pour les 40-69 ans et 7,88/20 pour les 70-89 ans.(31)

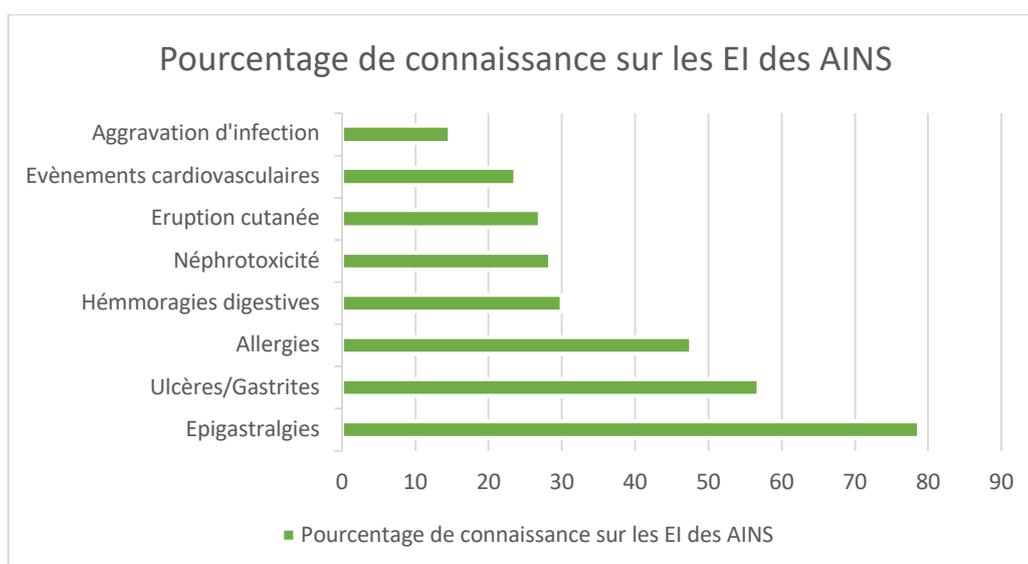


Figure 14 : Pourcentage de personnes connaissant les effets indésirables des AINS sur 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes (27)

Ces chiffres nous montrent la récurrence des motifs poussant la population à s'automédiquer avec des AINS et malheureusement aussi la méconnaissance des effets indésirables que peuvent avoir ces mêmes médicaments.

Pour comprendre leur dangerosité, il est important de connaître les différentes molécules de cette famille, leurs mécanismes d'actions et leurs sélectivités.

III. Pharmacologie des AINS

A) Mécanisme d'action des AINS

Les AINS ont un mécanisme d'action bien connu, comme on peut le voir dans la figure 15, ils vont venir agir au niveau des cyclooxygénases de manière plus ou moins spécifique dans le but de diminuer la production des dérivés de l'acide arachidonique (ou prostanoïdes) à l'origine de la production de beaucoup de molécules pro-inflammatoires. L'action des AINS est purement symptomatique, l'étiologie sera à traiter par d'autres moyens (ex : antibiotique si l'origine est bactérienne).

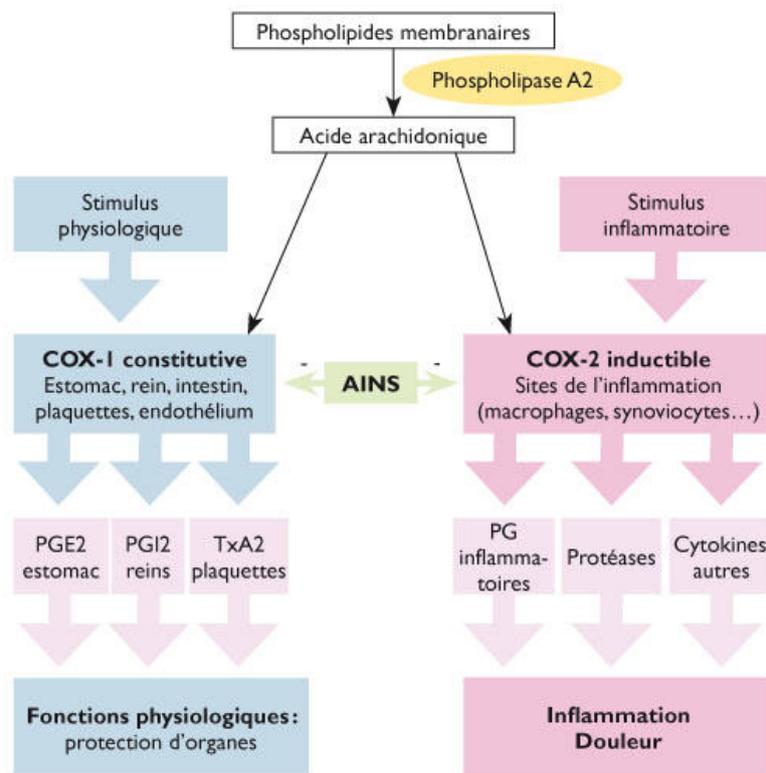


Figure 15 : Mécanisme d'action des AINS (32)

B) La classification des AINS

Dans le cadre des pathologies du quotidien, nous sommes souvent confrontés à un nombre d'AINS restreints (ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène), néanmoins il en existe de nombreux, classés en fonction de leurs familles chimiques et de leurs sélectivités. (Tableau 3) (33–35)

Tableau 3 : Classification des AINS (31-33)

Famille chimique	DCI
Arylcarboxyliques (Non sélectifs)	Acéclofénac (Cartrex)
	Acide tiaprofénique (Surgam)
	Alminoprofène (Minalfène) Supp
	Dexkétoprofène (Kettesse) NR
	Diclofénac (Flector)
	Etodolac (Lodine)
	Fénoprofène (Nalgèsic)
	Flurbiprofène (Antadys)
	Ibuprofène (Advil)
	Kétoprofène (Profénid)
	Kétorolac (Acular)
	Nabumétone (Nabucox)
	Naproxène sodique (Antalnox)
Coxibs (Sélectif COX 2)	Célécoxib (Célebrex)
	Etoricoxib (Arcoxia)
	Parécoxib (Dynastat) injectable
Fénémates (Non sélectifs)	Acide méfénamique (Ponstyl)
	Acide niflumique (Nifluril)
Indoliques (Non sélectifs)	Indométacine (indocid)
	Sulindac (Arthrocline)
Oxicams (Non sélectifs sauf méloxicam)	Méloxicam (Mobic) (<i>Rapport sélectivité 10 :1 en faveur de cox 2</i>)
	Piroxicam (Brexin)
	Ténoxiam (Tilcotil)
Pyrazolé (Non sélectifs)	Phénylbutazone (Butazolidine) Supp
Salicylé (Non sélectifs)	Acide acétylsalicylique (Aspirine)
Sulfonalidine (Non sélectifs)	Nimésulide (Nexen) Supp

C) Indications en fonction des molécules

Les AINS possèdent des propriétés communes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires (sauf les coxib qui n'ont pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire), ce qui leur permet d'être utilisés dans différentes pathologies (31-33) :

- Prise en charge des douleurs post-opératoires
- Prise en charge des douleurs néoplasiques
- Traitement symptomatique de courtes durées des poussées aiguës de rhumatisme articulaire, arthrose, arthrites microcristallines, lombalgies, radiculalgies sévères, coliques néphrétiques, traumatologie, dysménorrhée essentielle,
- ORL (sinusites, angines, otites) et stomatologie en appoint de l'antibiothérapie
- Traitement au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes

Dans le cadre de la thèse, la confrontation à l'utilisation d'ibuprofène en auto médication (migraine, douleurs en générale), au kétoprofène (douleurs musculaires et articulaires) et au Flurbiprofène (dysménorrhée) est plus forte. Mais il n'est pas rare de voir d'autres AINS d'où ma préférence pour un rappel global.

D) Les effets indésirables

Les effets indésirables des AINS sont bien connus et nombreux (31-33) :

- Pédiatrique : syndrome de Reye (encéphalopathie aiguë et infiltration graisseuse du foie) rare mais mortelle dans 8 cas sur 10, la prise d'AINS pendant une infection virale type varicelle ou grippe a été identifiée comme élément déclencheur
- Allergies et hypersensibilité : rash, érythème, œdèmes de Quincke, syndrome de Lyell et Steven-Johnson, Dress-syndrome
- Aggravation ou dissimulation d'événements infectieux
- Gastro-intestinaux : nausées/vomissements, gastralgie/dyspepsie, ulcère, hémorragie digestive haute (estomac, duodénum), hématomèse, méléna, perforation intestinale

- Cardiovasculaire et cardio-pulmonaire : toxicité cardiaque par rétention hydrosodée, majoration de l'hypertension et des risques de décompensation cardiaque, augmentation des survenues de thrombose, d'infarctus et AVC
- Rénale : risque de survenue d'insuffisance rénale fonctionnelle par diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG ; vasodilations de l'artère afférente rénale entraînant une hypoperfusion rénale), rétention hydrosodée, œdème, hyperkaliémie
- Hépatique : risque d'hépatite médicamenteuse, insuffisance hépatocellulaire
- Neurologique : céphalée, vertige, acouphènes
- Gynécologique : peuvent être à l'origine d'infertilité en empêchant l'ovulation lors de traitement au long cours (rôle de la prostaglandine dans l'ovulation)

Le risque de survenue des effets indésirables est augmenté par les comorbidités, les âges extrêmes et les pathologies chroniques (asthme, IRC, MICI).

Quelques chiffres (36,37) :

Une méta analyse de 2013 a étudié le profil bénéfice-risque des AINS en évaluant le taux d'événements vasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et décès) et le taux d'hémorragies gastro-intestinales dans 280 essais AINS contre placebo et 474 essais AINS en comparaison à d'autres AINS.(36)

Le diclofénac à posologie de 150 mg/j augmente de 70% le risque d'infarctus, de 78% le risque d'AVC et double le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute (œsophage, estomac et duodénum).

L'ibuprofène à posologie de 1200 mg/j augmente de 122% le risque d'infarctus, de 133% le risque d'AVC et quadruple le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute.

Le naproxène le moins impactant au niveau des risques cardiovasculaires (augmentation des risques d'infarctus de 7 % et d'AVC de 16%), quadruple le risque d'hémorragie digestive haute.

En 2013, dans « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 » rapportée par l'ANSM, ce sont 20 millions de boîtes d'ibuprofènes vendues.

E) Les contre-indications et interactions médicamenteuses

Les AINS sont contre indiqués en cas de (33) :

- Grossesse à partir du 6^{ème} mois CI absolue, avant le 6^{ème} mois c'est une précaution d'emploi (risque rénal et cardiopulmonaire pour le fœtus au 2^{ème} semestre)
- Allergies ou hypersensibilité à la molécule, asthme provoqué par AINS
- Antécédent d'ulcère gastrique, infection *Helicobacter pylori*
- Insuffisance rénale sévère, hépatique sévère et cardiaque sévère
- Hémorragie non résolue

CI spécifiques de certains AINS :

- Ibuprofène : Lupus érythémateux disséminé (risque de méningite aseptique)
- Etoricoxib : Hypertension artérielle non contrôlée
- Célécoxib, Diclofénac et Acéclofénac : artérite, angine de poitrine et antécédents cardio-vasculaires (infarctus, AVC)

Les AINS provoquent des interactions médicamenteuses avec :

- Les autres AINS : augmentation des risques d'EI
- Les corticoïdes : augmentation des risques d'ulcère et hémorragie digestive
- Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires : augmentation du risque hémorragique
- Les bêtabloquants : réduction de l'effet anti hypertenseur
- Les diurétiques : risque d'insuffisance rénale fonctionnelle par diminution du débit de filtration rénale et diminution de l'effet antihypertenseur
- Les antidiabétiques oraux : risque d'acidose lactique par diminution du débit de filtration rénale avec la metformine et majoration du risque d'hypoglycémie avec les sulfamides hypoglycémiant
- Les antidiabétiques injectables (insuline) : majoration de l'effet hypoglycémiant
- Les immunosuppresseurs : augmentation de la néphrotoxicité (ciclosporine et tacrolimus) ou du risque d'hématotoxicité (méthotrexate)
- Les ISRS : augmentation du risque hémorragique (interaction au niveau plaquettaire)

- Le lithium : risque d'intoxication au lithium par diminution de son élimination rénale

Cette première partie nous permet de comprendre que les AINS sont dangereux. Leur utilisation ne doit pas être faite n'importe quand et n'importe comment. Certes ils trouvent leur place dans de nombreuses thérapeutiques mais souvent, leurs utilisations pourraient être évitées voire remplacées. C'est ce que nous chercherons à montrer dans la partie 2.

Deuxième partie : Les plantes à actions anti-inflammatoire

Dans cette partie, un bref rappel des différents types de molécules végétales actives sera fait. Ensuite nous verrons les pathologies courantes abordées dans cette thèse ainsi qu'un rappel de leur sémiologie. Puis nous verrons les plantes à actions anti-inflammatoires envisagées en remplacement des AINS avec une présentation de la plante, les utilisations, les mécanismes, les éventuelles toxicités, les interactions médicamenteuses (IM) et leurs intérêts/avantages dans la stratégie thérapeutique.

I. Molécules actives d'origine végétale

Les végétaux sont des organismes vivants capables de synthétiser un grand nombre de molécules organiques complexes. On peut dégager de cette phytochimie de la plante différentes voies métaboliques aboutissant à la production de différents types de molécules :

- Les métabolites primaires répondent aux fonctions physiologiques de la plante : croissance, respiration, photosynthèse, développement, reproduction. Ce sont les glucides, lipides, acides nucléiques et organiques, protéines/enzymes, vitamines
- Les métabolites « secondaires » ou « spécialisés » correspondraient à un rôle adaptatif de la plante envers son environnement : la structure de la plante, la protection/défense (contre UV, prédateurs et/ou maladie), la compétition ou symbiose entre plante ou microorganismes (allélopathie), ou plus simplement la couleur, l'odeur et le goût de la plante.(38)

Ce sont ces métabolites secondaires qui vont nous intéresser le plus en phytothérapie.

On peut les classer en plusieurs familles :

- Les composés terpéniques (terpénoïdes, stéroïdes)
- Les composés phénoliques
- Les composés azotés (en particulier les alcaloïdes)

A) Les composés terpéniques

Les terpènes sont une famille de molécules d'hydrocarbures formées à partir d'unités isopréniques (voie du mévalonate) (Figure 16). Présents dans les végétaux, ils sont souvent à l'origine des senteurs, des huiles essentielles, des oléorésines, du caoutchouc.

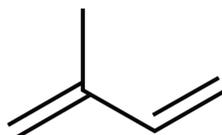


Figure 16 : Isoprène (C₅H₈)

Les terpènes sont classés en groupe en fonction du nombre d'unités d'isoprène qui les forment :

- Les monoterpènes (2 unités : C₁₀)
- Les sesquiterpènes (3 unités : C₁₅)
- Les diterpènes (4 unités : C₂₀)
- Les sesterpènes (5 unités : C₂₅)
- Les triterpènes (6 unités : C₃₀)
- Les tétraterpènes (8 unités : C₄₀)
- Les polyterpènes (>8 unités)

Un terpène associé à un groupe fonctionnel est appelé terpénoïde. Au niveau thérapeutique, les terpènes peuvent par exemple avoir des effets analgésiques, anticonvulsivants, cardiovasculaires, anti-inflammatoires.(38)

1) Les monoterpènes

Les monoterpènes sont composés de deux molécules d'isoprène. Très volatiles, ce sont les constituants principaux des huiles essentielles. On leur trouve de multiples propriétés telles qu'analgésiques, anti-inflammatoires, anticonvulsivantes, antidépresseurs, anti-Alzheimer, anti-Parkinsoniens, antiviraux et antibactériens. Leur synthèse facile et peu coûteuse en font des choix intéressants pour l'élaboration de médicaments (surtout en aérosol de par leur grande volatilité). (39)

2) Les sesquiterpènes

Les lactones sesquiterpéniques anciennement appelés « principes amers » sont une variété de sesquiterpènes qui peuvent posséder des propriétés antibactériennes, antifongiques, anti parasitaires, cytotoxiques, ou encore d'inhibitions plaquettaires. Elles sont présentes dans certains champignons, bryophytes et Lamiacées mais surtout chez les Astéracées. Un de leurs mécanismes d'actions est par exemple l'inhibition de la migration des PNN. (38)

3) Les diterpènes

Les diterpènes sont souvent des substances toxiques, rarement anti-inflammatoires, mais peuvent posséder des propriétés antimicrobiennes intéressantes. (38)

4) Les triterpènes et stéroïdes

Il est dur de dissocier ces 2 groupes car il n'existe pas de différence fondamentale entre triterpène et stéroïde, en effet on peut considérer les stéroïdes comme des triterpènes tétracycliques. Ils peuvent posséder des propriétés hormonales, anticancéreuses et immunomodulatrices. (38)

5) Les terpénoïdes

Les terpénoïdes se caractérisent par un terpène associé à un groupe fonctionnel, exemple :

Les saponosides généralement tensioactifs peuvent posséder des propriétés hémolytiques, anti-inflammatoires et anti-œdémateuses, antitussives et/ou expectorantes, édulcorantes.

L'effet anti-inflammatoire pourrait venir de l'inhibition de la dégradation des corticoïdes et l'interférence des saponosides avec le métabolisme des médiateurs de l'inflammation. Les saponosides sont très peu résorbés au niveau intestinal à cause de leurs actions tensioactives d'où leur faible toxicité mais cela freine aussi leurs

capacités thérapeutiques. On peut supposer que leurs actions seraient dues à l'effet totum de la plante. (38)

B) Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des produits du métabolisme secondaire de la plante : voie de l'acide shikimique ou de l'acide acétique. Ils sont composés d'un ou plusieurs cycles benzéniques (noyaux aromatiques) appelés « phénol » (Figure 17) car liés à un groupement hydroxyle non azoté et sont souvent de haut poids moléculaire.(38)

On distingue plusieurs familles dont les acides-phénoliques, les anthocyanes, les flavonoïdes et les tanins. (38)

Exemple : l'acide salicylique et l'acide rosmarinique sont des acides phénoliques.

On leur donne des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antiseptiques, antivirales et antibactériennes, veinotoniques.

Les flavonoïdes sont susceptibles d'assurer la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement UV, ils jouent aussi un rôle dans la défense des plantes contre les micro-organismes pathogènes, dans la fertilité des plantes et dans les interactions plante-microbe. Les anthocyanes sont des pigments solubles responsables de la coloration des feuilles, fleurs, fruits, tiges et racines : coloration rouge, bleue, violette des fleurs. (Exemple : couleur du chou rouge, du raisin). Les flavones et flavonols sont plutôt impliqués dans la défense de la plante (bactériostatiques, précipitations des protéines, etc...)(38)

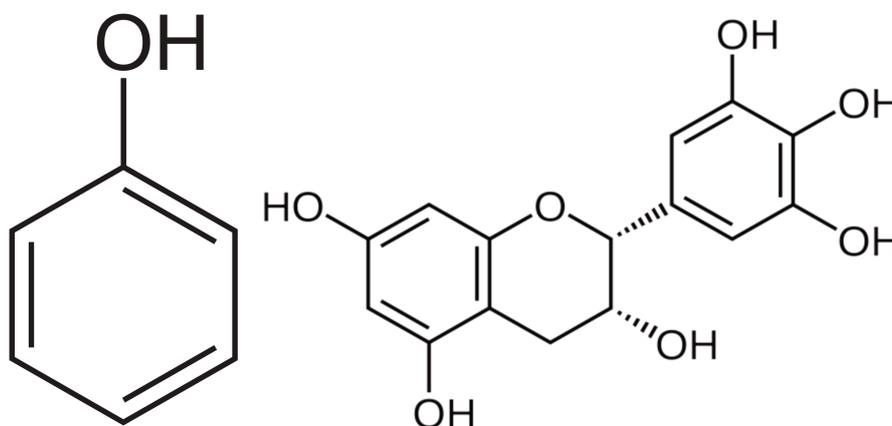


Figure 17 : Exemple de phénols.

A gauche un Phénol ; à droite une proanthocyanidine (gallocatechol)(40)

C) Les alcaloïdes

Ce sont des substances azotées d'origine naturelle qui agissent comme des bases et possèdent des propriétés pharmacologiques marquées à faible dose. Leurs structures comprennent au moins un atome d'azote inclus dans un hétérocycle (Figure 18). Ils sont considérés comme issus du seul règne végétal. Ils sont distingués des pseudo-alcaloïdes (semblables aux alcaloïdes dits vrais mais non issus d'acides aminés) et proto alcaloïdes (amines simples non intégrées dans un hétérocycle). La distinction est floue et difficile à appliquer entre ces 3 appellations. Nous nous en tiendrons donc simplement aux termes alcaloïdes.

Ils sont présents dans les plantes au niveau des tissus périphériques sous formes solubles, de sels ou associés aux tanins. Leurs basicité et propriétés antimétabolites expliquent qu'ils soient compartimentés dans des vacuoles. Leurs fonctions chez la plante ne sont pas établies complètement, les hypothèses sont en faveur d'un rôle de défense contre les prédateurs, de communication entre plantes, de métabolites intermédiaires de réserve ou encore de régulation de la croissance. (38)

Au niveau pharmacologique, ils peuvent agir (38):

- Sur le système nerveux central (dépresseur ou stimulant)
- Sur le système nerveux autonome (système cholinergique, adrénergique, *etc.*)
- Autres : effet curarisant, anesthésiant local, anti-tumoral, antipaludique, antifibrillant, *etc.*

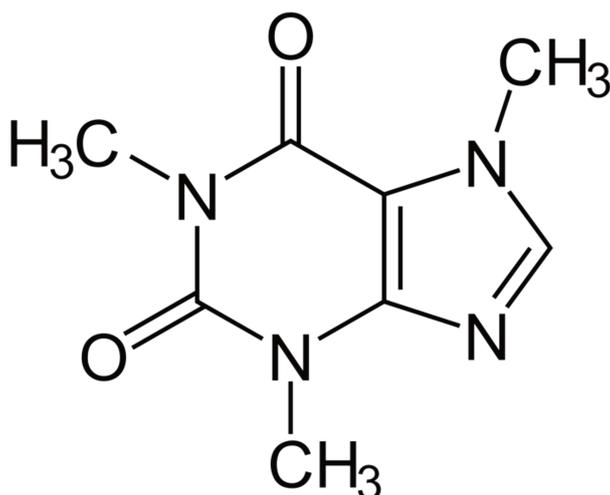


Figure 18 : la caféine (27)

D) Les hétérosides

Les hétérosides sont des molécules issues de la condensation d'un sucre (appelé glycone) et d'un non sucre (appelé aglycone ou génine). Les deux molécules sont reliées par des liaisons glycosidiques (C-, N-, S-). Le glycone peut être simple, oligo ou polysaccharide. L'aglycone peut être de diverses natures : alcool, phénol, amine, lipidique (stéroïde), *etc.* C'est la partie aglycone par sa diversité qui donnerait l'essentiel de ses propriétés, alors que la partie glycone augmenterait l'activité. (38) Par exemple, la digitale produit un hétéroside à liaison O : un O-glycoside à aglycone stéroïdique avec des fonctions alcools : la digitaline ou digitoxine (Figure 19)

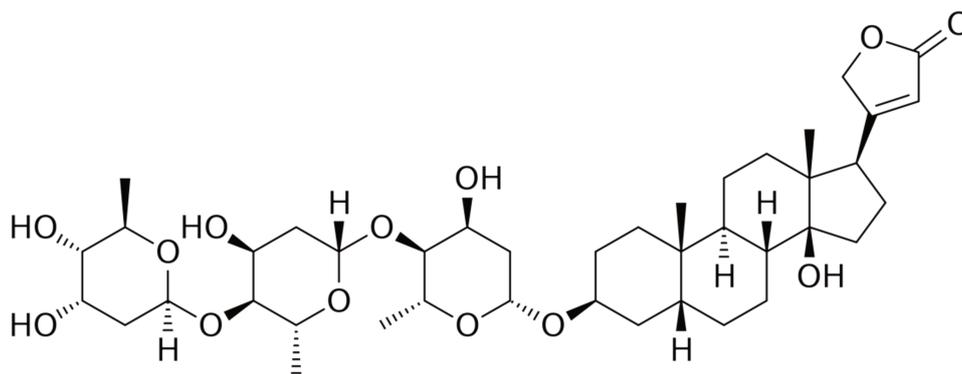


Figure 19 : Hétéroside de la digitale : la digitaline ou digitoxine (27)

Dans une plante on ne retrouve pas qu'une seule molécule mais un ensemble complexe de molécules actives et donc potentiellement toxique.

En effet les propriétés d'une plante viennent souvent des effets combinés des différentes molécules qui la composent, c'est pour ceci que la phytothérapie reste complexe et nécessite d'être enseignée. Ce qui pousse aussi à aborder la notion de toxicologie pour chaque plante étudiée.

Dans la partie II, un rappel sera fait sur les pathologies abordées (sémiologies, physiopathologies), les prises en charge conventionnelles (règles hygiéno-diététiques et médicaments) et les alternatives potentielles.

II. Pathologies courantes à l'officine et anti-inflammatoires d'origine naturelle

Dans cette partie, les pathologies souvent à l'origine des prises d'AINS seront abordées. Dans la première partie, au niveau du paragraphe « quelques chiffres sur le terrain en France », plusieurs thèses nous ont permis d'avoir des statistiques sur les symptômes qui poussaient les patients à la prise d'AINS. Dans la liste des symptômes qui en ressortent, ont été sélectionnés les céphalées/migraines, les douleurs liées aux règles, les douleurs articulaires, les douleurs musculaires et les douleurs dentaires. Ce sont donc sur ces pathologies courantes que les recherches ont été réalisées.

A) Migraine et céphalée

La migraine est une pathologie qui touche en France presque 20% de la population avec une prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme) en particulier la tranche des 20-50 ans.(41) La migraine se traduit sur le plan clinique par des crises durant de 4 à 72h avec une céphalée unilatérale, pulsatile, d'intensité modérée à sévère, aggravée par l'activité physique, le bruit, la lumière. Les céphalées sont souvent associées à des troubles de la concentration et des désordres digestifs (nausées/vomissements). (42)

Il existe 2 types de migraines :

- Sans aura (80% des cas) : la forme la plus courante qui entraîne le tableau clinique décrit au-dessus.
- Avec aura (20% des cas) : une forme de migraine associée à des signes neurologiques de différents types : visuels (point brillant : scotomes scintillants), sensitifs avec des fourmillements et engourdissement, des troubles du langage. L'aura est transitoire (5-60 minutes) et précède l'épisode de céphalée.

Il existe de nombreux traitements :

- D'attaque : paracétamol, AINS, triptans, dérivés de l'ergot de seigle
De fond, quand une personne subit plus de 8 crises par mois depuis au moins 3 mois : bêtabloquants (Propranolol), anti-dépresseur (Laroxyl), antiépileptique (Topiramate), antimigraineux (Nocertone, Sanmigran, Sibélium) et des biothérapies (érenumab (AIMOVIG), le galcanézumab (EMGALITY) et le

frémanezumab (AJOVY) (ce sont des anticorps monoclonaux anti-CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine))(43)

Bien que l'origine biologique de la migraine ne soit pas complètement élucidée, des voies de signalisations ont été identifiées comme potentiellement responsables d'une crise de migraine.

1) Physiopathologie possible de la migraine

Les migraines avec aura seraient dues à une excitabilité neuronale anormale : une onde de dépolarisation qui s'auto propage et dont le générateur serait le tronc cérébral et l'hypothalamus. Ce dysfonctionnement du cortex cérébral entraînerait une baisse de l'activité des neurones avec une hypoperfusion cérébrale. Ceci expliquant les troubles neurologiques (aura). La migraine surviendrait par l'activation du système trigéminovasculaire due à cette dépression corticale (Figure 20).

Elle serait liée à une prédisposition génétique modulée par des facteurs environnementaux tels que le stress, l'alimentation, les hormones, ... (44)

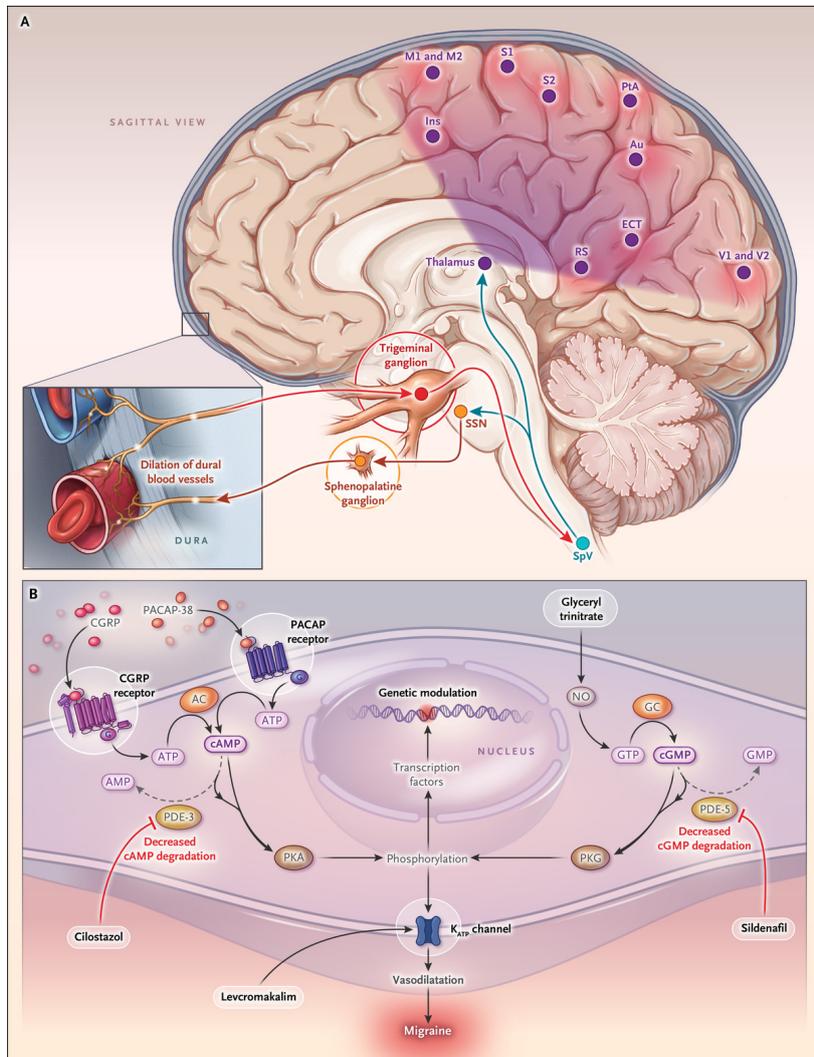


Figure 20 : Physiopathologie de la migraine (44)

La partie migraineuse serait due à une dilatation et inflammation des vaisseaux cérébraux, en particulier les méninges à la surface du cerveau, provoquée par une activation anormale du système trigéminovasculaire. L'activation du trijumeau entrainerait une stimulation nerveuse par la libération de CGRP (neuropeptide lié à la synthèse de la calcitonine et substance P), un messenger de la douleur responsable de la vasodilatation et l'inflammation neurogène, se propageant aux artères intracrâniennes. Le signal nociceptif naît dans le ganglion trijumeau et se projette vers le tronc cérébral, sensibilisant tous les neurones trigéminovasculaires (Figure 20) d'où la douleur migraineuse. (44)

Les canaux TRPA1 (Transient receptor potential cation channel ou canal cationique de potentiel de récepteur transitoire ankyrine 1) font partis de la famille TRP, des protéines membranaires agissant comme des senseurs de l'environnement cellulaire

et particulièrement comme des senseurs de stress (Figure 21). Ils sont exprimés dans les neurones sensoriels primaires et périphériques, sont associés à la libération de CGRP et donc joueraient un rôle dans la transmission nerveuse et nociceptive de la migraine.(44)

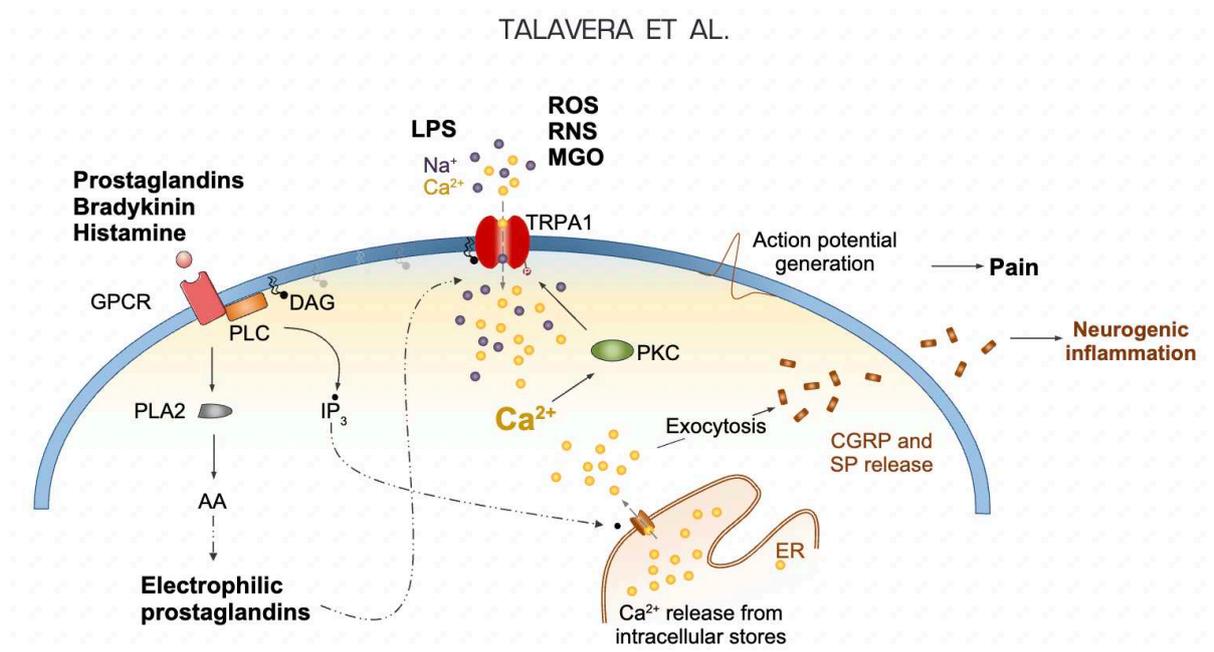


Figure 21 : Activation du canal TRPA1

L'activation et la sensibilisation de TRPA1 peuvent se faire par des médiateurs inflammatoires (44) :

- Endogènes : l'activation du récepteur couplé aux protéines G (GPCR) stimule la production de dérivés de phospholipides membranaires (IP₃, DAG, AA) et l'activation de protéines kinases. Ceci permet de lever l'inhibition, sensibiliser et activer TRPA1. L'activation de TRPA1 provoque l'augmentation du Ca²⁺ intracellulaire, ce qui déclenche la libération de médiateurs inflammatoires (c'est-à-dire le CGRP) (Figure 21).
- Exogènes : dans un contexte inflammatoire TRPA1 est directement activé par les espèces réactives à l'oxygène (ROS) et à l'azote (RNS), certaines toxines ou le lipopolysaccharide (LPS) dérivé de bactéries ;

En résumé, l'activation de TRPA1 conduit à la génération de potentiels d'action dans les neurones sensoriels, déclenchant une sensation de douleur aiguë.

Des pistes prometteuses ont été découvertes dans la prise en charge chronique de la migraine en se basant sur une désensibilisation de ce canal TRPA1. (44)

2) Les règles hygiéno-diététiques

Avant d'arriver au traitement médicamenteux, il est bon de rappeler aux patients qu'il existe des facteurs de risques et des actions que l'on peut entreprendre pour diminuer les crises migraineuses. Les facteurs de risques peuvent être différents d'une personne à une autre, ils peuvent être sensoriels ou bien alimentaires, il est bon de préciser au patient qu'il a ses propres facteurs déclencheurs qu'il doit essayer d'identifier : (45)

- Facteurs sensoriels : fortes températures, fortes luminosités, fortes odeurs, fortes ambiances sonores, changements de température/pression
- Facteurs alimentaires (repas lourd, sauter le repas, certains aliments, la déshydratation)
- Facteurs hormonaux (migraine de fin de cycle)
- Facteurs divers : manque de sommeil, stress/anxiété, effort physique.

Pour réussir à identifier les facteurs déclenchants il est conseillé de tenir un carnet de céphalées, dans lequel on consigne toutes les crises et ce qui les a précédées (45) :

- D'éventuels prodromes
- Une prise d'aliment afin d'identifier d'éventuels aliments favorisants,
- Des événements particuliers pour identifier si un stimulus a possiblement déclenché la crise (lumière, bruit, parfum, odeur, exercice physique, écran/lumière bleu, boissons lactées, café, soda sucré, repas sauté, brusque changement de température froid/chaud)

C'est en constatant les facteurs déclenchant que le patient pourra adapter sa routine pour diminuer la survenue des migraines : ne pas sauter de repas, éviter les aliments déclenchants, ne pas faire de repas trop lourds, bien s'hydrater, avoir des horaires de sommeil réguliers, ne pas faire d'efforts trop intenses, éviter les ambiances lumineuses ou sonores trop fortes. Pour les migraines de fin de cycle d'autres moyens de contraception moins à risque peuvent être instaurés : patch, implant, progestatifs purs. Ceci sans tomber dans l'éviction drastique pour éviter de diminuer le seuil de déclenchement.(46)

Il faut prévenir aussi les patients vis-à-vis de leurs traitements et des risques de surdosages notamment en paracétamol et en triptans (43):

- Si prise de triptans, expliquer les symptômes en cas de surdosage : le syndrome sérotoninergique qui entraîne des symptômes neuropsychiques (agitation, confusion), moteurs (myoclonie, tremblements, rigidité, hyperactivité), végétatifs (hypo/hypertension, tachycardie, frissons, sueurs) et des troubles digestifs (diarrhées). Un effet indésirable des triptans dont il faut parler aussi est l'oppression thoracique. Préciser au patient de consulter immédiatement un médecin s'il ressent ces symptômes.
- Si prise de paracétamol : ne pas dépasser 1g par prise toutes les 6 heures et ne pas dépasser 4g par jour.

Bien entendu il faudra éviter de proposer l'aromathérapie à une personne qui déclenche des migraines à cause de fortes odeurs.

3) Vitamines et oligo-éléments comme anti-migraineux

Dans certaines études sur des plantes, on peut voir couplés à celle-ci des vitamines et oligoéléments tels que le Q10, la vitamine B2 ou le magnésium.

- Le coenzyme Q10 a été supposé utile dans la prévention de la migraine en raison de son rôle important dans le maintien des réserves d'énergie mitochondriales (une crise de migraine entraînerait un déficit énergétique mitochondrial cérébral). Il a également été signalé que le coenzyme Q10 contrecarre la dysfonction endothéliale en stimulant la libération par l'endothélium d'oxyde nitrique et a des effets anti-inflammatoires. (47)
- Le magnésium : des études montrent son lien avec la pathogenèse de la migraine (production et fonction de l'ATP, métabolisme du glucose). Un des rôles cruciaux du magnésium est de conserver le potentiel électrique des neurones. Une déficience en magnésium peut favoriser la dépression corticale (vague de dépolarisation neuronale se propageant lentement), altérer le traitement nociceptif et la libération de neurotransmetteurs. Le déficit peut aussi provoquer l'hyper-agrégation des plaquettes. Ce sont des éléments capables

de déclencher une migraine.(48) Il existe plusieurs essais cliniques sur la supplémentation en magnésium (environ 600mg/j) qui semblent encourageants, mais leurs effectifs sont très faibles. Une étude de grande envergure pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

- La vitamine B2 ou riboflavine : en supposant qu'une dysfonction mitochondriale joue un rôle dans la physiopathologie de la migraine (hypothèse non prouvée actuellement) et comme la B2 est un précurseur dans le transport d'électrons mitochondriaux et un cofacteur du cycle de Krebs, on pourrait émettre l'hypothèse qu'elle pourrait prévenir la migraine. (47) Une méta-analyse a regroupé 8 essais contrôlés randomisés ; comprenant un effectif total de 673 personnes. Ceci pour démontrer l'impact de la B2 sur l'apparition, la douleur et la durée des migraines. La méta-analyse a montré qu'une supplémentation de 3 mois avec 400mg de B2, pouvait avoir un impact sur la durée, la fréquence et l'intensité des douleurs. (49)

4) Aromathérapie d'attaque de la crise migraineuse

L'aromathérapie tient une place importante dans la prise en charge aiguë de la migraine notamment avec le menthol.

a) Menthol et huile essentielle de menthe poivrée



Figure 22 : Menthe poivrée (50)

a.1) La plante et son usage traditionnel

La menthe poivrée (*Mentha piperata*) (Figure 22), plante herbacée de la famille des Lamiacées, issue de l'hybridation naturelle entre 2 variétés : la menthe aquatique et la menthe verte. La menthe poivrée est la plus utilisée en cuisine ou en médecine car elle possède une plus forte concentration en menthol que les autres espèces de menthe. Sa distribution est ubiquitaire. L'huile essentielle est extraite des parties aériennes de la menthe.

Connue depuis l'antiquité, c'est au 17^{ème} siècle que sa culture arrive en Occident.

a.2) Composition et activités biologiques

La menthe était traditionnellement utilisée pour les affections ORL, la digestion et en tant qu'antalgique.(51)

Son métabolite secondaire principal (38,51) est le menthol (alcool monoterpénique) et ses dérivés : menthone, menthofurane, acétate de menthyle.

a.3) Mécanisme d'action du menthol

Le menthol aurait une action sur le récepteur au froid appelé TRPM8 ou CMR, un canal cationique non sélectif qui joue un rôle de médiateur sur la perception du froid. Le menthol entraînerait une diminution de l'inflammation méningée et donc une diminution de la douleur grâce à son action sur TRPM8. Il existerait une relation entre TRPV1 et TRPM8 d'où l'hypothèse que TRPM8 puisse soulager la migraine en supprimant l'activité de TRPV1 (voir paragraphe sur le cannabis). (52)

a.4) Les études cliniques

- Une étude de 2018 (*Borhani et al.*) a testé l'application cutanée d'une solution à 10% de menthol au niveau temporal sur 35 patients migraineux au cours de 118 crises migraineuses. Le menthol était statistiquement supérieur au placebo en termes de soulagement de la douleur 2 heures après le début de la crise (Figure 23). Le menthol a significativement soulagé en comparaison au placebo, les nausées, les vomissements et la photo/phonophobie.(52)

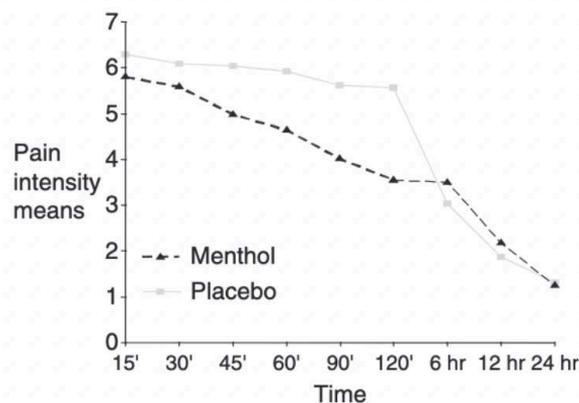


Figure 23 : Mesure de l'intensité de la douleur après application de menthol, par mesures répétées (52)

- Une étude de 2019 sur la prévalence de la migraine (Rafieian-kopaei) a mesuré l'impact, sur un échantillon de 120 personnes, de l'utilisation intranasale d'une solution à 1,5% d'HE de menthe contre une placebo à la lidocaïne dosée à 4%. Chez 40 % des patients des groupes huile de menthe poivrée et lidocaïne, l'intensité des céphalées a diminué. Dans le groupe placebo (Tableau 4), seulement 4,9% ont décrit une grande (High) diminution de l'intensité/sévérité de leurs migraines contre 41,5 % des patients du groupe lidocaïne et 42,1 % des patients du groupe huile de menthe poivrée.(53)

Tableau 4 : Impact du traitement sur la sévérité de la migraine(53)

Groups	Placebo (n=41) frequency (%)	Lidocaine (n=41) frequency (%)	Peppermint oil (n=38) frequency (%)	P
Medicine impact				
Ineffective	9 (22)	9 (22)	10 (26.3)	P<0.0001
Inconsiderable	14 (34.1)	5 (12.2)	0 (0)	
Average	16 (39)	10 (24.4)	12 (31.6)	
High	2 (4.9)	17 (41.5)	16 (42.1)	

Le délai d'action a été pris en compte (Tableau 5) : un soulagement dans les 5 minutes après traitement pour 31,7% des personnes traitées par lidocaïne et 44,7% des personnes traitées par huile essentielle de menthe poivrée contre 7,3 % des personnes du groupe placebo. (53)

Tableau 5 : Efficacité des traitements sur le soulagement des douleurs migraineuses 5, 15 et 30 minutes après installations nasales(53)

Groups	Placebo (n=41) frequency (%)	Lidocaine (n=41) frequency (%)	Peppermint oil (n=38) frequency (%)	P
Medicine impact				
Ineffective	12 (29.3)	11 (26.8)	8 (21.1)	P<0.01
30 min later	14 (34.1)	6 (14.61)	5 (13.2)	
15 min later	12 (29.3)	11 (26.8)	8 (21.1)	
5 min later	3 (7.3)	13 (31.7)	17 (44.7)	

a.5) Les données de sécurité

Les effets indésirables diffèrent en fonction de la galénique (51) :

- Par voie cutanée : brûlures cutanées, larmolement
- Par voie orale : reflux gastro-œsophagien (RGO), spasme du larynx
- Par voie générale : céphalée ou aggravation des céphalées (dans le cas d'une migraine déjà présente), éruption cutanée, hypotension, bradycardie, vertiges, effet œstrogène-like

Les contre-indications à l'usage de menthol sont la grossesse, l'allaitement, les enfants de moins de 2 ans*. Par voie orale, les calculs biliaires contre indiquent sa prise.

**L'EMA précise que l'utilisation locale est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans et déconseillée jusqu'à l'âge de 4 ans pour cause de risque de détresse respiratoire, de coma lors de l'application sur le visage et sur les muqueuses nasales.*

Les précautions d'emploi concernent les personnes atteintes d'épilepsies (baisse le seuil épiléptogène), d'asthme, d'hypertension et les enfants entre 2 et 6 ans pour le risque convulsif.(51) Il faut être également prudents quant aux antécédents de cancer hormonodépendants (potentiel effet œstrogène like).

Le menthol aurait des interactions médicamenteuses à cause de son effet inhibiteur modeste sur les cytochromes (CYP)2A6 et 2A13, il aurait donc une interaction modeste avec les médicaments éliminés par ces CYP. Par exemple : il potentialise les effets des inhibiteurs calciques. Prudence donc pour les patients ayant ces traitements chroniques. (51)

Aucune toxicité à long terme découverte à ce jour. Non mutagène, non tératogène. (51). Il possède une DL50 de 3300mg/Kg (rat).

Le menthol fait preuve d'un très bon profil de sécurité comme la plupart des monoterpènes, son utilisation est donc simple et sans danger à condition de respecter les contre-indications.

Le menthol peut être utilisé en combinaison avec d'autres plantes comme la lavande fine (en inhalation) ou la gaulthérie (en roll on) en diluant quelques gouttes dans une huile végétale. Mais le menthol n'est vraiment efficace que dans les traitements de crise d'où la nécessité d'étudier des traitements de fond.

5) Les plantes utilisées en traitement de fond de la migraine

Nous verrons ici 3 plantes qui ont montré un intérêt dans la prise en charge de fond.

a) *Petasites hybridus*

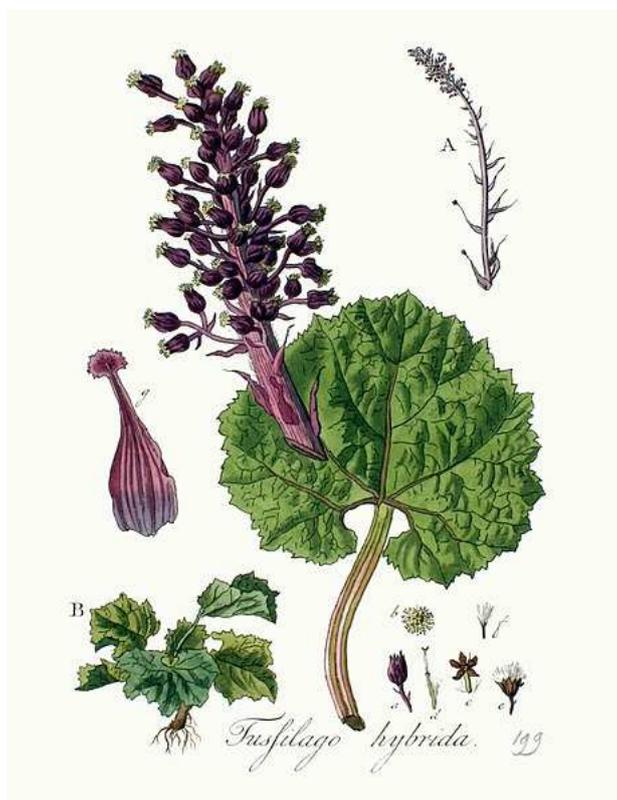


Figure 24 : Pétasite hybride(54)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

La pétasite hybride (Figure 24) est une plante herbacée de la famille des Asteraceae. C'est une plante ubiquitaire, on la retrouve dans l'Est de la France souvent à proximité des cours d'eau. Au Moyen-Âge on l'utilisait traditionnellement pour diminuer la fièvre et pour combattre la peste. Plus tard on lui trouva des vertus contre l'asthme et pour guérir les blessures cutanées.(55) En phytothérapie, on utilise principalement les rhizomes mais les feuilles sont aussi utilisables.

NB : Son nom anglais Butterbur vient du fait que ses feuilles étaient utilisées pour envelopper le beurre afin de le conserver de la chaleur.

a.2) Composition

Les métabolites secondaires principaux sont la pétasine et l'isopétasine. Un alcaloïde rentre aussi dans sa composition : l'acide pyrrolizidinique.(56)

a.3) Mécanisme d'action

La pétasine est un agoniste de TRPA1 entraînant une désensibilisation des terminaisons nerveuses et donc atténue leur capacité à libérer du CGRP et à signaler la douleur. Elle est aussi inhibitrice d'influx calcique, inhibiteur de COX1 dose-dépendant et inhibiteur de la synthèse des leucotriènes.

Dans la variété japonaise, on a mis en évidence une inhibition de la dégranulation des mastocytes dont l'activation joue un rôle important dans le développement de la migraine. (56,57)

a.4) Les études cliniques

Une étude (Lipton et al.) a été effectuée en 2004 sur 233 adultes souffrant de migraine pendant 4 mois en double aveugle avec un médicament contenant de la pétasite, le Petadolex® (un extrait standardisé de racine de pétasite) à deux doses différentes (2 X 50 mg ou 2 X 75 mg par jour) contre un placebo. Par rapport au placebo, la fréquence des migraines a diminué davantage chez les participants prenant 150 mg (48% de réduction pour 150 mg, 36% de réduction pour 100 mg et 26 % de réduction pour le groupe placebo).

Les taux de réponse aux traitements ont été quantifiés (Figure 25), après 4 mois de traitement, une réduction d'au moins 50% du nombre de crises a concerné :

- 68 % des patients traités aux dosages de 150 mg de Petadolex®.
- 56 % des patients traités aux dosages de 100 mg de Petadolex®.
- 49% des patients traités sous placebo.

Malgré le fort effet placebo constaté, le Petadolex® reste supérieur de manière significative comparativement au placebo.(56)

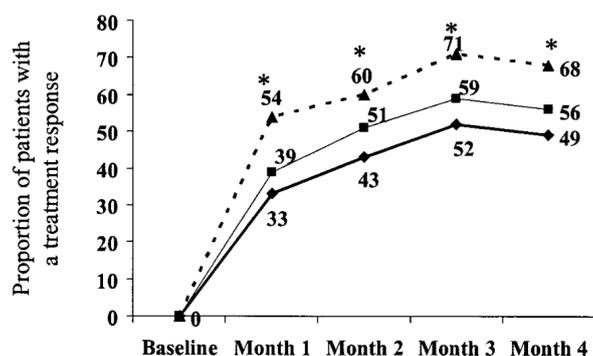


Figure 25 : Pourcentage de patients montrant une réduction d'au moins 50% du nombre de crises par rapport au début du traitement (Losange : placebo ; Carré : 100mg de Petadolex ; Triangle : 150 mg de Petadolex) (56)

D'autres études analysant aussi la diminution de plus de 50% de la fréquence des crises ont montré des résultats similaires : celle de Diener et al., effectuée en 2004 aussi et celle de Grossman & Schmidramsl en 2001 sur une durée de 3 mois, randomisée, en double aveugle, contre un placebo, sur 60 adultes. Le Petadolex® à 100 mg par jour a été associé à une diminution de la fréquence des migraines. Le taux de réponse (réduction \geq 50 % fréquence des migraines) étaient également plus élevées dans le groupe Petadolex® que dans le groupe placebo (45 % contre 15 %, respectivement).(57)

a.5) les données de sécurité

La Pétasite quoique très intéressante dans la prise en charge de la migraine en traitement de fond n'est pas sans danger. Outre les effets indésirables d'ordre digestifs (nausées/vomissements) et les maux de tête qu'elle peut engendrer, elle contient des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Ces alcaloïdes entraînent peu d'intoxications aiguës (hors allergies) mais possèdent une toxicité à long terme : ils sont mutagènes/tératogènes et entraînent des intoxications hépatiques chroniques (cancers hépatiques, ascites, hépatomégalies, anomalies bilans hépatiques (ASAT/ALAT, gamma gt) et des syndromes veineux occlusifs (entraînant des fibroses sévères du foie : syndrome obstruction sinusoidale). (58)

Il est possible d'utiliser ce traitement à condition qu'il soit préparé de sorte à éliminer les alcaloïdes pyrrolizidiniques et avec un dosage minimum de 15% de pétasine. Sous ces 2 conditions, son usage semble prometteur.

b) La grande camomille (*Tanacetum parthenium*)



Figure 26 : Grande camomille (50)

b.1) La plante et ses usage traditionnels

La grande camomille (*T. parthenium*) (Figure 26), est une herbacée de la famille des Asteraceae. Sa distribution est ubiquitaire, elle pousse partout en France et est habituellement cultivée dans les jardins pour ses vertus mais aussi son côté ornemental.

La camomille était traditionnellement utilisée pour le traitement des fièvres, affections inflammatoires, psoriasis, maux de dents, piqûres d'insectes, troubles menstruels, rhumatismes, asthme, vertiges et maux d'estomac. Tombée en désuétude, depuis la fin du 20^{ème} siècle elle suscite de l'intérêt pour son action dans les préventions de migraines et les douleurs de règles. En phytothérapie, on utilise les parties aériennes de la camomille.(57)

b.2) Composition

Le métabolite secondaire principal de la camomille est une lactone sesquiterpénique : le parthénolide.

b.3) Mécanisme d'action

L'activité anti-migraineuse passe par un effet anti-inflammatoire (59) :

- L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'inactivation des phospholipases ce qui bloque la synthèse via le thromboxane
- L'inhibition de la dégranulation des leucocytes et de la libération des enzymes pro-inflammatoires (phospholipase A2)
- L'inhibition de synthèse de la prostaglandine, plus un effet protecteur sur les cellules endothéliales vasculaires.
- L'inhibition de la libération de la sérotonine induite par l'ADP ou l'adrénaline dose dépendant
- Le blocage des récepteurs 5HT ;
- La diminution de synthèse de NO ;
- Un effet myorelaxant vasculaire.

L'effet anti-migraineux est aussi dû à une autre action du parthénolide qui se trouve être, comme pour la pétaélite, un agoniste partiel du canal TRPA1. Il vient désensibiliser après une stimulation initiale, entraînant la défonctionnalisation des nocicepteurs, l'inhibition de la libération de CGRP dans le système vasculaire trigéminal, ce qui permet la suppression des réponses nociceptives. (59)

b.4) Les études cliniques

D'après les études cliniques, il n'y a pas de bénéfice significatif versus un placebo, l'usage dans la migraine est non prouvé, les études manquent de puissance, mais la piste est intéressante et mérite plus d'études. La grande camomille est quand même qualifiée comme sans danger et probablement utile dans la prophylaxie de la migraine par l'American Headache Society (AHS), la Canadian Headache society (CHS) et la fédération européenne des sociétés neurologiques (EFNS). Les études mériteraient d'être approfondies avec de plus grands échantillons de populations.(57,59)

NB : Cependant l'association avec du magnésium et le coenzyme Q10 montre des résultats intéressants dans la prophylaxie migraineuse par captation des radicaux libres.(47)

Une étude a été effectuée sur 68 adultes âgés de 18 à 65 ans diagnostiqués migraineux selon les critères de l'AHS (au moins deux crises au cours du mois d'observation). Au préalable, ont été exclues les personnes à consommation abusive de médicament et les migraineux chroniques. Un traitement de fond a été mis en place chaque matin pendant 3 mois avec de l'Antemig® (PiLeJe) composé de 100mg de camomille (soit la dose journalière recommandée par l'HMPC) / 112,5 mg de magnésium / 100 mg de coenzyme Q10 / 1,4 mg de riboflavine)

Dans cette étude observationnelle (47) (attention au risque de sur estimation) : avant le traitement, une moyenne de 4,9 jours \pm 2,6 jours avec migraines par mois a été enregistrée ; après traitement une diminution du nombre moyen de jours avec migraine a été observée (Figure 27) :

- Après 1 mois de traitement, la moyenne est passée à 2,4 j \pm 3,1j de nombre moyen de jour avec migraine (baisse significative dès le premier mois).
- Après 2 mois de traitement, la moyenne est passée à 1,9 \pm 2,3j de nombre jours avec migraine.
- Au bout de 3 mois : une moyenne de 1,3j \pm 1,5j de nombre moyen de jours avec migraine a été constatée.

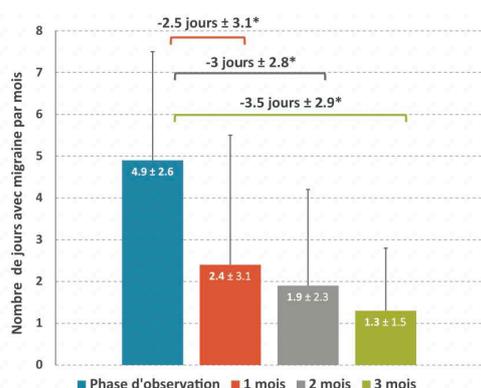


Figure 1 : Nombre moyen de jours avec céphalées avant et après 1, 2 et 3 mois de complémentation (* p<0,001; n=68; moyennes et écarts-type).

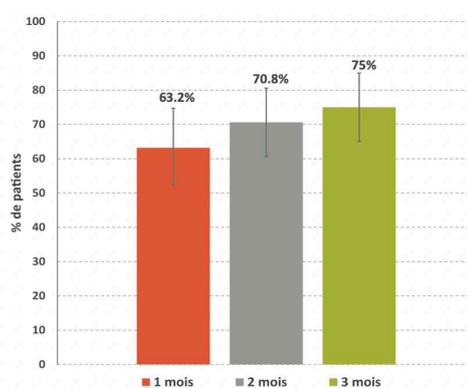


Figure 2 : Proportion de patients avec une diminution de la fréquence des migraines d'au moins 50% après 1, 2 et 3 mois de complémentation (n=68; % et IC95%).

Figure 27 : Étude Antemig® en traitement de fond de la migraine (47,60)

Une récente étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, a été réalisée chez 130 patients avec une association de 400 mg de riboflavines, 600 mg de magnésium et 150 mg de coenzymes Q10.

Le nombre moyen de jours de migraine par mois a diminué d'environ 2 jours après 3 mois de traitement ; même si non statistiquement significative, elle reste cliniquement pertinente. Dans cette étude, la supplémentation a eu un effet bénéfique significatif sur

la douleur et sur l'impact des céphalées sur la qualité de vie d'après le questionnaire HIT6 (Headache Impact Test). (61)

b.5) Les données de sécurité

Les effets indésirables sont des ulcérations buccales, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements mais pas de graves effets indésirables à long terme même s'il n'est pas recommandé de prendre en continu plus de 4 mois sans avis médical (Canada). Il existe des cas de dermatites allergiques rares avec cette Astéracée.

Les contre-indications concernent les grossesses, les allergies aux Astéracées, les enfants âgés de moins de 2 ans.

Elle possède quelques précautions car elle peut interagir avec le métabolisme hépatique de certains médicaments et présente un effet anticoagulant.(43)

c) L'arbre aux milles écus (*Ginkgo biloba*)



Figure 28 *Ginkgo biloba* (50)

c.1) La plante et les usages traditionnels

Le Ginkgo, aussi appelé arbre aux milles écus, est une espèce d'arbre de la famille des Ginkgoaceae. Il est le seul représentant de son espèce. Le Ginkgo est un arbre très connu dans la culture, utilisé de manière traditionnelle dans les affections des voies respiratoires et pulmonaires en médecine chinoise. Il est originaire de Chine mais est beaucoup cultivé en tant que plante ornementale dans les autres pays. En phytothérapie, on utilise les feuilles et les racines.(62)

c.2) Composition

Les métabolites secondaires principaux du ginkgo sont le ginkgolide (le B étant le principal, diterpène comprenant 3 cycles lactoniques, extrait des feuilles) et le bilobalide (neuroprotecteur, sesquiterpènes extrait des racines). Il contient aussi des glycosides de flavones et des proanthocyanidines.(38)

c.3) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action passe par la modulation de la transmission glutamatergique dans le SNC et l'inhibition du PAF* (facteur d'activation plaquettaire : pro-inflammatoire), les proanthocyanidines jouent un rôle antioxydant neuroprotecteur,

**NB : il a été démontré qu'il induisait plus de sécrétion de sérotonine par les plaquettes chez les patients migraineux que les personnes non migraineuses.*

c.4) Les études cliniques

- Dans une étude réalisée sur 45 personnes souffrant de migraine avec aura, il a été testé une combinaison de 60 mg de terpènes issus de *Ginkgo biloba*, 11 mg de coenzyme-Q10 et 8,7 mg de vitamines B2 (sous forme d'une spécialité appelée Migrasoll). Il a été noté une diminution de la fréquence des crises qui étaient initialement de $3,7 \pm 2,2$ à $2,0 \pm 1,9$ crises/mois. (62)
- Dans une étude préliminaire réalisée sur 24 enfants traités avec une combinaison de 80mg de terpènes de ginkgo, 20 mg de coenzyme-Q10, 1,6 mg de vitamine B2 et 300 mg de magnésium, il a été observé initialement une

moyenne $7,4 \pm 5$ crises par mois. Celle-ci ont diminué à $2,2 \pm 2,8$ après les 2 mois de traitement. Le nombre d'analgésiques utilisés par attaque de migraine a diminué de $5,9 \pm 5,3$ à $1,5 \pm 2,2$. (63)

- Une autre étude avec la même composition a été réalisée mais le traitement a duré 3 mois sur un effectif de 119 enfants. Il a été noté une diminution de nombre de $9,71 \pm 4,33$ crise/mois en moyenne à $4,53 \pm 3,96$ crise/mois après le traitement de 3 mois. (64)
- Une étude a été réalisée sur un effectif de 374 enfants souffrant de migraines avec aura. La moitié était traitée sur une période de 6 mois avec du ginkgo et l'autre moitié avec du Griffonia.(65) La préparation à base de ginkgo (groupe A) était composée 80mg de terpènes de ginkgo, 20 mg de coenzyme-Q10, 1,6 mg de vitamine B2 et 300 mg de magnésium. La préparation à base de Griffonia (Groupe B) était composée de 250 mg L-tryptophane, 50 mg 5-hydroxytryptophane (provenant du Griffonia), 9 mg de vitamine PP et 1 mg vitamine B6.

Au début de l'étude, il était décrit une moyenne du nombre de migraines par mois de 9.128 ± 2.842 pour le groupe A et de 8.78 ± 2.512 pour le groupe B. Après 6 mois : pour le groupe A une moyenne 1.743 ± 1.231 et pour le groupe B une moyenne 3.032 ± 1.072 . Avec dans les deux cas une diminution de plus de 50% de l'intensité et de la durée des crises.

Les résultats de ces études sont à mettre en perspective, en effet, dans le cas des enfants, les traitements non médicamenteux sont souvent efficaces, il faut garder en tête un possible biais placebo. De plus les extraits de ginkgo sont toujours couplés à des vitamines et minéraux. Il faudrait d'autres études pour confirmer les résultats de ces études.

c.5) Les données de sécurité

Le ginkgo et ses extraits sont dénués de toxicités aiguës ou chroniques. Il n'a été noté ni effet toxique sur l'embryon, ni effet mutagène, ni cancérogénicité. Le ginkgo est très bien toléré, aucun effet indésirable hormis des possibles mais peu fréquentes nausées, troubles gastro-intestinaux et céphalées. (38)

Cette plante de par son profil de sécurité et sa probable efficacité est un candidat envisageable pour le traitement de fond de la migraine avec ou sans aura. Mais il faudra d'abord continuer les études pour voir si l'efficacité vient du ginkgo en lui-même et/ou de l'association avec la vitamine B2 et du Q10.

d) La marijuana (*Cannabis sativa*)



Figure 29 Cannabis Sativa(66)

d.1) La description de la plante

Le cannabis (Figure 29) est une plante herbacée annuelle de la famille des *Cannabaceae* originaire des régions équatoriales. C'est l'une des plus vieilles plantes cultivées au monde mais son effet psychotrope limite les conditions de sa légalité dans différents pays. En France, l'article 1er de l'arrêté du 30 décembre 2021 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique l'autorise pour des usages non pharmaceutiques* et si le taux de THC est inférieur à 0,3 %.(67) En usage thérapeutique, on utilise les parties aériennes de la plante femelle, en particulier les fleurs qui regroupent le plus fort taux de cannabinoïdes.

**En dehors d'une actuelle expérimentation en cours sur le cannabis thérapeutique (cf. site de l'ANSM)*

d.2) Composition

Molécule active : le cannabis est composé de multitudes de molécules dont les 2 plus connues sont le THC (tétra hydro-cannabinol) et le CBD (cannabidiol). (68)

d.3) Mécanisme d'action supposé

Il est retenu que le THC est un agoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2). Les récepteurs CB1 sont fortement présents dans le système nerveux central (SNC), en particulier dans la région du mésencéphale et de la moelle épinière qui sont toutes deux responsables de la perception de la douleur. Les récepteurs CB2 sont présents majoritairement sur les cellules immunitaires, ils jouent un rôle dans la propagation des neutrophiles et la dégranulation des mastocytes. (23)

Le CBD quant à lui aurait une affinité moindre pour CB1 et CB2 en l'absence de THC mais aurait plutôt une activité sur les récepteurs dopaminergiques, une activité partielle sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT1A et engendrerait une modulation allostérique des récepteurs opioïdes, en particulier mu et delta. Il aurait une action sur les récepteurs TRPV1 (récepteurs aux vanilloïdes impliqués dans la sensibilité thermique, l'inflammation et les douleurs neuropathiques).(69)

Il est aussi inhibiteur de FAAH (hydrolase des amides d'acides gras soit l'enzyme de dégradation des cannabinoïdes), inhibiteur de TNF-alpha dans des conditions inflammatoires et a une action sur les récepteurs CGRP (impliqués dans la réception de la douleur et des émotions).(69)

De plus, il agirait sur les cellules immunitaires, notamment sur la diminution de la migration des cellules immunitaires (microgliale, macrophage).(70)

Le THC et le CBD sont des molécules très intéressantes dans la régulation des endocannabinoïdes, ainsi que dans le contrôle de la douleur.

d.4) Les études cliniques

Au niveau de la migraine, des preuves expérimentales ont démontré l'action antinociceptive des endocannabinoïdes, leurs relations avec la modulation du système trigéminovasculaire et l'inhibition consécutive de l'activation du nerf trijumeau.

Des récepteurs CB1 ont été retrouvés dans la substance grise périaqueducale (PAG) (zone de matière grise autour de l'aqueduc cérébral), jouant un rôle important dans la douleur. La stimulation de cette zone active les neurones sécrétant l'enképhaline ce qui aboutit à l'inhibition du signal nociceptif.

Les mêmes récepteurs ont aussi été trouvés dans le noyau trijumeau caudal ce qui explique son action dans les douleurs migraineuses.

NB : le noyau de régulation cardiopulmonaire ne contient presque pas de récepteurs CB1, ce qui explique qu'ils n'entraînent pas de dépression respiratoire à l'inverse des récepteur opiacés.

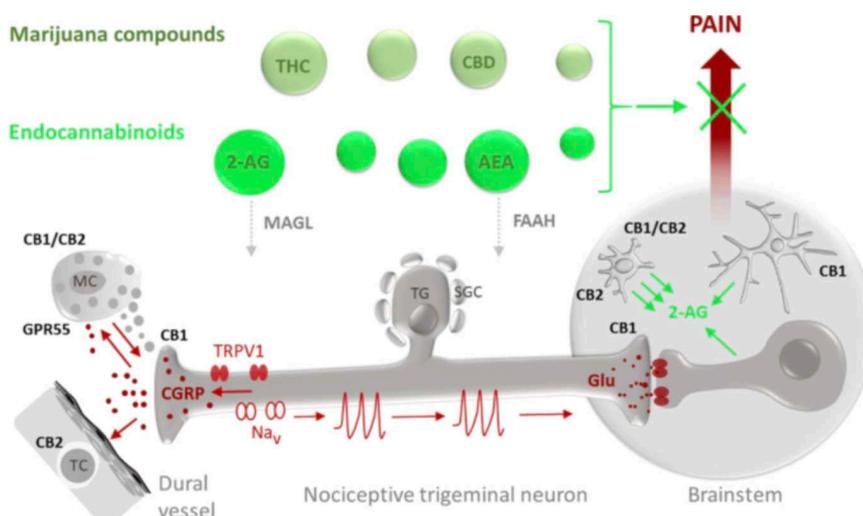


Figure 30 : Phytocannabinoïdes et migraine(71)

Comme schématisé sur la figure 30, les phytocannabinoïdes peuvent avoir une action sur la douleur migraineuse : ceci via une action sur les mastocytes méningés, en inhibant la dégranulation de leurs médiateurs pro-inflammatoires. Une potentielle activation puis désensibilisation des récepteurs TRPV1. Une inhibition de FAAH donc de la dégradation des endocannabinoïdes : l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG).

Au niveau des sites périphériques des méninges, les récepteurs CB1 situés dans les terminaisons nerveuses périphériques du trijumeau peuvent diminuer la probabilité de génération de pics donc d'influx nerveux et réduire la libération de CGRP. (59)

Une étude rétrospective de 2020 sur le cannabis médical a analysé l'efficacité de l'usage du cannabis (THC et CBD) par inhalation dans la diminution de l'intensité de la douleur de maux de tête et de migraines. Pour les maux de tête l'échantillon était de 1306 personnes avec 12 293 sessions et le cannabis à teneur moyenne de 14,49% de THC et 2,58% de CBD. Pour les migraines 653 personnes avec 7 441 sessions et le cannabis à teneur moyenne de 14,88% de THC et 2,49% de CBD. (72) (Tableau 6)

Tableau 6 : Description statiques de l'étude : effectif, genre, session, %THC et CBD (72)

Table 1. Descriptive Statistics

SYMPTOM	GENDER	AGE	# SESSIONS	THC CONTENT	CBD CONTENT
Headache	n = 812 (62.2%) W;	Range 18–74	Range 1–985	Range 0–77%	Range 0–50.7%
	n = 485 (37.1%) M;	M = 34.39	M = 79.53	M = 14.49%	M = 2.58%
	n = 9 (.7%) ?	SD = 8.64	SD = 159.51	SD = 7.14%	SD = 4.91%
Migraine	n = 424 (64.9%) W;	Range 18–65	Range 1–599	Range 0–77%	Range 0–34%
	n = 225 (34.5%) M;	M = 33.00	M = 80.85	M = 14.88%	M = 2.49%
	n = 4 (.6%) ?	SD = 8.97	SD = 111.28	SD = 6.91%	SD = 4.67%

Abbreviations: n, sample size; W, woman; M, man; ?, unknown; M, mean; SD, standard deviation.

Les résultats de l'étude ont montré une diminution en moyenne de moitié de l'intensité des crises de migraines et des maux de tête (Figure 31) avec quelques cas d'exacerbation et d'inefficacité de l'inhalation de cannabis. (Tableau 7). Presque 9 personnes sur 10 ont déclaré une réduction des symptômes dans les 2 cas.

Tableau 7 : Évolution de l'intensité des symptômes (72)

Table 2. Changes in Symptom Severity

SYMPTOM	% SESSIONS SYMPTOM REDUCTION	% SESSIONS SYMPTOM EXACERBATION	% SESSIONS NO SYMPTOM CHANGE	BASELINE SEVERITY RATING	POSTCANNABIS USE SEVERITY RATING
Headache	89.9%	2.4%	7.7%	M = 5.79 SD = 1.81	M = 2.74 SD = 1.88
Migraine	88.1%	3.1%	8.8%	M = 6.65 SD = 2.08	M = 3.30 SD = 2.43

Abbreviation: M, mean; SD, standard deviation.

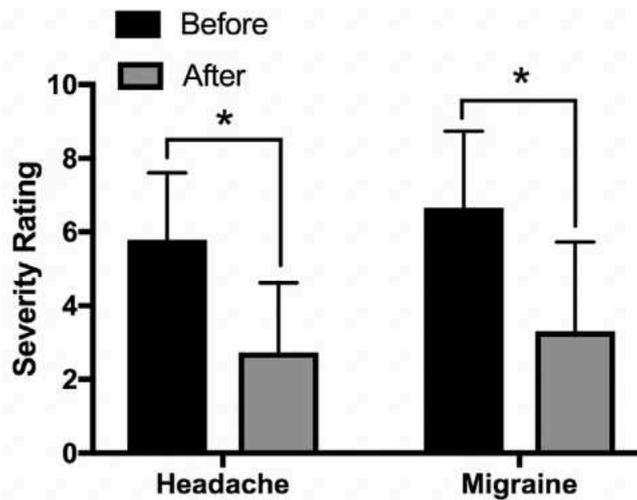


Figure 31 : Diminution de la sévérité des symptômes avant et après usage de cannabis (72)

On doit par contre noter un effet d'accoutumance, avec une nécessité d'augmenter le dosage pour maintenir l'efficacité, ce qui est un facteur de risques de surconsommation. (72) Une étude clinique serait souhaitée pour confirmer ces données.

Une autre étude de 2018 a recueilli des données via un questionnaire électronique auprès de patients utilisant du cannabis thérapeutique. Ceci dans le traitement de 21 pathologies (douleurs aiguës ou chroniques) dont la migraine. Celle-ci a étudié les variétés les plus efficaces de cannabis dans la prise en charge des migraines. Les variétés fortes en THC (19% en moyenne) avec des terpènes prédominants tels que le β -caryophyllène et le β -myrcène étaient les plus efficaces dans les migraines (évaluation via le questionnaire ID Migrain) : une dose de 200mg réduisait environ de 55% l'intensité migraineuse. Une comparaison avec l'amitriptyline à 25mg présentait une amélioration de 40,4% (THC) contre 40,1% (amitriptyline) soit une non infériorité. (73)

Une méta analyses de 2022, reprenant l'étude ci-dessus, a regroupé 8 autres études sur le cannabis utilisé dans les migraines. Elle a mis en avant une réponse clinique significative du traitement à la marijuana médicale : elle agit en réduisant la durée et fréquence des migraines. Par ailleurs, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. L'usage du cannabis a même montré qu'il entraînait une diminution de la

consommation des médicaments antalgiques tels que les opioïdes, les triptans ou les AINS.

Les personnes consommant du cannabis thérapeutique déclaraient avoir moins d'incapacités à cause de la migraine.

Un des articles de la méta-analyse (74) précise que le dosage doit se faire en fonction du patient: un début avec des petites doses, puis un titrage plus ou moins rapide pour ne pas perturber le patient mais avoir l'effet escompté. Ceci avec beaucoup de suivis pour ajuster le titrage si besoin. Il est aussi possible d'administrer le cannabis par voie orale ou sublinguale, pas seulement par inhalation. La voie orale étant privilégiée pour la prophylaxie.

La méta-analyse conclut sur l'importance d'études plus longues pour confirmer l'innocuité et l'efficacité à long terme.(75)

Pour l'usage du CBD dans la migraine, aucune étude n'est pertinente (effectif trop réduit pour être représentatif et significatif), l'usage du CBD se démocratisant, on peut s'attendre à avoir des études dans les prochaines années.

d.5) Les données de sécurité

Le problème majeur reste les nombreux effets indésirables du THC (76) :

- L'action psychoactive ou « défonce »
- Une vasodilatation systémique et une augmentation de la pression artérielle, augmentation de l'angor, des risques d'infarctus du myocarde et de la cardiomyopathie chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire
- L'inflammation des voies respiratoires augmentent le risque de bronchite chronique et le risque d'emphysème
- Dysfonctionnement cognitif aigu et chronique : le cannabis altère de manière aiguë le libre arbitre, l'apprentissage et la mémoire, l'attention, les réflexes

Ces derniers se manifestent surtout pour une utilisation à long terme d'où le problème pour instaurer un traitement prophylactique avec le cannabis. Mais un traitement des douleurs aiguës chez des personnes sans contre-indication peut être envisagé sous couvert d'une surveillance. Pas d'effet inducteur ou inhibiteur découvert à ce jour.

Contrairement au THC, le CBD est non psychoactif (car il a une faible affinité avec les récepteurs CB1) et fait preuve récente d'un bon niveau d'innocuité (EI peu nombreux : sécheresse buccale, hypotension, somnolence, troubles digestifs, diminution d'appétit). Cependant à haute dose il pourrait avoir des effets inducteurs enzymatiques (sur CYP2C19 à la même hauteur que le rifampicine) ce qu'il faut prendre en compte surtout en cas de traitement chronique. Mais cette induction est pour une dose supérieure à 50 fois celle envisagée en clinique.

Son inhibition diffère selon les CYP : la puissance inhibitrice du CBD in vivo serait dans l'ordre CYP2E1 > 2C19 > 2B6, 2D6 > 3A4, 2C9 > 1A2. Mais d'après l'ANSM, les interactions entre le CBD et les CYP sont très faibles aux doses envisagées en thérapeutique. (77)

Un article de Nasrin *et al.* sur le potentiel inhibiteur du CBD précise qu'un effet inhibiteur n'est trouvé que sur la prise de CBD par voie orale pour des doses supérieures à 800mg/j, données à moduler car le CBD a une biodisponibilité par voie orale qui peut varier de 6.5% à jeun à 14-25% en présence d'un repas.(78)

On lui confère des effets analgésiques, anti-oxydants, anti-inflammatoires, anticonvulsivants et anxiolytiques, ceci grâce à son action sur de multiples récepteurs non cannabinoïdes (voir page précédente). Il en devient une piste intéressante dans la prise en charge de la douleur. Mais le manque d'études ne permet pas de conclure.(76)

Le THC et le CBD sont des traitements émergents et prometteurs dans la prise en charge des douleurs aiguës et chroniques. Malheureusement son illégalité et sa psycho-activité pour le THC ; son flou juridique et le prix important pour le CBD rendent son utilisation dans des pathologies chroniques non abordable pour tous malgré les débuts de preuves d'efficacités très prometteuses. (68)

De plus l'usage du cannabis en France a été autorisé depuis 2021 dans un essai national. Cela concerne plus de 3000 patients dans le cadre de 5 indications thérapeutiques : douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies médicamenteuses, les épilepsies pharmaco-résistantes, symptômes rebelles en oncologie, en situations palliatives et en cas de spasticité* douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central. Les formes utilisées sont les sommités fleuries en inhalation et l'huile par voie orale. Le THC est contre-

indiqué dans l'étude chez les femmes enceintes/allaitantes, les personnes atteintes de pathologie mentale, les insuffisants hépatiques, les personnes avec antécédents cardio-vasculaire ou à risque. L'essai est en cours jusque Mars 2024.(79)

** : La spasticité se manifeste sur le plan clinique par l'intensification du tonus musculaire (rigidité musculaire), l'exagération des réflexes tendineux, les spasmes musculaires, le clonus, la démarche anormale et l'incapacité de plier les membres.*

On peut donc s'attendre à l'apparition dans les années (voire décennies) à suivre, du cannabis dans nos thérapeutiques.(80)

B) Les douleurs dentaires

1) La physiopathologie

Les douleurs dentaires touchent presque un quart de la population française. Ces types de douleurs sont toujours compliquées à gérer à l'officine, en cause le risque que l'origine de la douleur soit infectieuse et l'urgence pour le patient d'être soulagé. Or c'est souvent l'AINS qui revient spontanément, malheureusement mal utilisé celui-ci peut disséminer l'infection au lieu de soulager (risque de cellulite de la face voire septicémie).

Il est primordial d'identifier le type de douleurs dentaires et encore plus de reconnaître les signes d'abcès dentaires.

L'abcès dentaire se manifeste par une douleur intense et lancinante, dans la dent ou la gencive, d'apparition soudaine et s'aggravant en quelques heures. Souvent accompagné d'une sensation de gêne dans la bouche, un œdème au niveau du visage (gonflé, rouge, induré), de difficulté et douleur à l'alimentation (chaud/froid), potentiellement de la fièvre et des ganglions. Il convient de rediriger immédiatement le patient vers un dentiste dans ce cas. (81)

Les pulpites (inflammation de la pulpe de la dent par un agent irritant qui peut être physique, chimique ou bactérien) peuvent être calmées par des AINS mais pas sans avis du dentiste car potentiellement d'origine infectieuse. L'usage d'AINS dans ce cas peut masquer les signes d'infections et conduire à l'aggravation (abcès, nécrose, septicémie)(81).

Il est possible de venir soulager le patient en officine quand toute cause infectieuse est exclue : une poussée dentaire, traumatisme (pose de couronne, greffe osseuse, extraction dentaire, *etc.*), les douleurs desmodontales (parodontite apicale aiguë, d'origine traumatique, pour laquelle une cause infectieuse est exclue). Certes les plantes décrites ci-dessous font preuve d'une activité antibactérienne mais davantage préventive que curative.

Les AINS seront utiles dans les douleurs aiguës, mais très peu efficaces dans les douleurs chroniques. La dimension psychologique d'une douleur dentaire est aussi primordiale à prendre en compte (stress, anxiété) (82).

Les dents sont innervées par les nerfs maxillaires et mandibulaires, tous deux des ramifications du nerf trijumeau (rôle moteur et donne la sensibilité à la face, à l'orbite, aux fosses nasales, aux dents et à la cavité buccale) ce qui rend les douleurs liées à celles-ci particulièrement fortes, irradiantes et urgentes à prendre en charge. On les associe à un excès de stimulations nociceptives des récepteurs de la douleur dû à une réaction inflammatoire (vasodilatation, œdème) qui comprime les nerfs (en général les nerfs alvéolaires siégeant dans la pulpe). (81)

La prise en charge se fait habituellement par :

- AINS : majoritairement l'Ibuprofène (si origine non infectieuse)
- Paracétamol
- Bain de bouche à base de chlorhexidine (Eludril, Paroex, Préxidine)
- Antibiotique : Amoxicilline (Clamoxyl), Amoxicilline/ acide clavulanique (Augmentin), Pristinamycine (Pyostacine), Spiramycine/Métronidazole (Bi-rodogyl/ Bi-missilor), Phénoxyéthylpénicilline (Oracilline)

2) Les règles hygiéno-diététiques

Il est dur de prévenir la survenue de douleur dentaire et les risques infectieux néanmoins nous pouvons rappeler quelques règles d'hygiène de base (83) :

- Brossage de dents pendant 2 à 3 minutes 2 à 3 fois par jour, idéalement après chaque repas et avant d'aller dormir
- Utilisation de brossette interdentaire pour déloger la plaque entre les dents

- Changement de brosses à dents tous les 3 mois selon les dentistes et l'association dentaire américaine
- Opter pour des brosses à dents souples
- Consulter un dentiste tous les ans
- Éviter les produits blanchisseurs en continu (pas plus de 2-3 fois par semaine) au risque d'abimer l'email et de créer une sensibilité dentinaire
- Utiliser des dentifrices adaptés en fonction de l'état de la gencive et de la sensibilité dentinaire
- Diminuer la consommation de sucre et soda qui sont cariogènes et d'acides pouvant abimer l'email
- Après avoir mangé des aliments sucrés, si le brossage de dents n'est pas possible, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau ou de mâcher de la gomme sans sucre à base de xylitol (sucre non cariogène) qui stimule la production de salive

3) Les plantes utilisées dans les douleurs dentaires

a) Le clou de girofle issu du giroflier (*Syzygium aromaticum*)



Figure 32 : Branche de giroflier et bouton floraux (84)

a.1) La plante et son usage traditionnel

Le giroflier est un arbre à feuilles persistantes de la famille des Myrtaceae, originaire d'Indonésie. Son utilisation remonte selon les écrits à 1700 avant J.C, dans la médecine ayurvédique (médecine traditionnelle indienne) ainsi qu'en Syrie où il est utilisé en cuisine.

Les chinois l'utilisaient pour parfumer leurs haleines avant de rencontrer l'empereur (206 av. J.C). On trouve les traces de son utilisation en Europe dès le 4^{ème} siècle, apporté par les Arabes.

Le clou de girofle est obtenu à partir des boutons floraux du giroflier (vert/rouge) que l'on fait sécher sur des nattes végétales 2 à 3 jours afin d'éviter toute activité enzymatique après la récolte et la dégradation de ses constituants. C'est là qu'il acquiert sa couleur noir/brun. Il est très utilisé en cuisine, parfumerie, cosmétologie, mais possède aussi beaucoup de vertus médicinales.(85)

a.2) Composition et activités biologiques

Les propriétés connues du clou de girofle (38,86) : anti-oxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires, propriétés antidiabétiques et anticancéreuses.

Ses principaux métabolites secondaires (87):

- L'eugénol un composé phénolique et un dérivé l'iso-eugénol
- Le bêta-caryophyllène, alpha-humulène, l'acétate d'eugényle des sesquiterpènes
- Des tanins (environ 12%)

a.3) Mécanismes d'action

Les mécanismes d'actions connus :

- Antibactérien : l'eugénol est antibactérien à large spectre, il perturbe la paroi cellulaire et la membrane, inhibant la synthèse normale de l'ADN bactérien, dénature les protéines, inhibe la capacité de communication des bactéries entre elles (Quorum sensing) et inhibe certaines enzymes bactériennes. Il induit aussi le processus Net (piège extracellulaire) par les PNN.

NB : Il aurait une forte activité inhibitrice sur Streptococcus mutans, bactérie responsable des caries dentaires. Également selon une étude de 2012, contre la souche Staphylococcus aureus et son biofilm.(88)

- Analgésique : à faible concentration, l'eugénol entraîne une inhibition réversible de l'activité nerveuse des récepteurs NMDA, les canaux à Na⁺ (inhibe l'influx nerveux) et les récepteurs TRPV1 (désensibilisation). De plus il augmenterait l'affinité du GABA pour son récepteur en se fixant dessus (sédatifs, anxiolyse, d'où son intérêt aussi dans les douleurs neuropathiques et comme anesthésique de surface). Une étude a mis en évidence les effets de l'eugénol sur les fibres nerveuses A (motrices et sensorielles, dont A δ : douleur aiguë), B (fibre motrice) et C (motrices et sensorielles, reliées aux douleurs chroniques) (89)
- Anti-inflammatoire : inhibition de gènes d'expression de NF- κ B et TNF α (90), module l'action de la COX-2, diminution de la production de cytokines (ex PGE2) via l'inhibition des LPS (lipopolysaccharides issus de la membrane des bactéries)

a.4) Les études cliniques

- Une étude de 2006 portait sur l'effet anesthésique de 4 substances : une préparation de clou de girofle (2 volumes de poudre de clou dilués dans 3 volumes de glycérine), de la benzocaïne à 20 %, un placebo ressemblant au clou de girofle et un placebo ressemblant à la benzocaïne sur un panel de 73 participants (40 hommes et 33 femmes). Un test de douleur a été effectué 5 minutes après application des 4 substances, les participants ont reçu deux piqûres avec une aiguille dans la gencive, la douleur a été évaluée avec l'échelle visuelle analogique ou EVA (notation de 1 à 100) (Tableau 8).

Tableau 8 : Score de la douleur : effectif, moyenne, maximum, minimum, écart type (91)

Material	N	Mean	Standard deviation	Standard error	95% Confidence interval for mean		Minimum	Maximum
					Lower bound	Upper bound		
					Placebo C	37		
Placebo B	36	24.5	21.238	3.54	17.31	31.69	1	72
Cloves	37	10.51	8.431	1.386	7.70	13.32	0	27
Benzocaine	36	13.31	15.953	2.659	7.91	18.70	0	63
Total	146	16.18	16.516	1.367	13.48	18.88	0	72

L'étude a conclu à une différence significative entre les placebos et le clou de girofle et la benzocaïne (Figure 33) mais pas de différence significative d'efficacité entre la benzocaïne et le clou de girofle. Avec la conclusion que le clou de girofle pourrait remplacer la benzocaïne dans la pratique dentaire.(91)

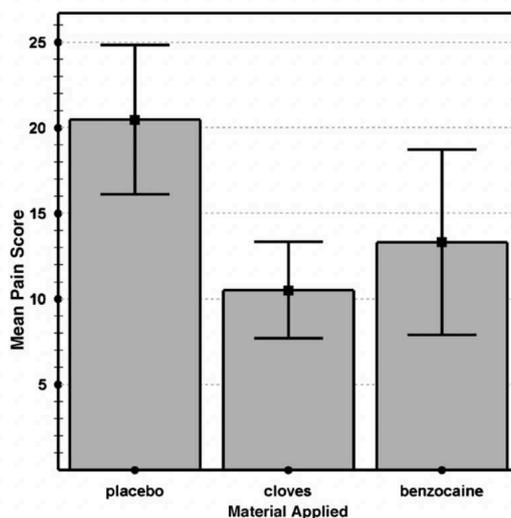


Figure 33 : Score de douleur en fonction de la préparation (91)

- Une étude britannique de 2015 a comparé les effets d'une application de gel de chlorhexidine à 0,2 % à ceux d'une pâte à base d'eugénol (15 g d'eugénol pour 100g de produit soit 15%), sur une cohorte de 270 patients (divisés en 3 groupes : un chlorhexidine, un eugénol et un témoin sans application de produit) en post extraction dentaire. Le but était de voir s'il y avait un effet sur la douleur, la cicatrisation et la prévention infectieuse. Au bout de 7 jours une détection de la prévalence des ostéites alvéolaires a été effectuée. Neuf personnes du groupe sans traitement ont développé une infection contre deux du groupe chlorhexidine (NB : prévalence moins élevée que dans d'autres études du même genre). Le groupe eugénol a montré de manière significative moins de

douleur, d'inflammation, d'infection et une meilleure cicatrisation des plaies que les 2 autres groupes (Tableau 9).(87)

Tableau 9 : Score sur les douleurs post-op et la cicatrisation dans les 3 groupes (87)

Variable	Control (n=90)	Chlorhexidine (n=90)	Eugenol (n=90)	Total (n=270)
Pain, day 1:				
Mean (SD)	7.53 (0.64)	6.4 (0.49)	5.42 (0.54)	6.45 (1.03)
SE	0.067	0.052	0.057	0.063
95% CI of mean	7.4 to 7.67	6.30 to 6.50	5.31 to 5.54	6.33 to 6.58
Pain, day 3:				
Mean (SD)	5.41 (0.91)	3.33 (0.81)	1.62 (0.63)	3.46 (1.74)
SE	0.096	0.085	0.066	0.106
95% CI of mean	5.22 to 5.60	3.16 to 3.50	1.49 to 1.75	3.25 to 3.66
Pain, day 7:				
Mean (SD)	3.14 (1.36)	1.73 (0.93)	0.39 (0.58)	1.76 (1.51)
SE	0.144	0.098	0.061	0.092
95% CI of mean	2.86 to 3.43	1.54 to 1.93	0.27 to 0.51	1.57 to 1.94
Wound healing, day 1:				
Mean (SD)	5.5 (0.60)	4.39 (0.56)	4.47 (0.58)	4.79 (0.77)
SE	0.064	0.058	0.062	0.047
95% CI of mean	5.37 to 5.63	4.27 to 4.51	4.34 to 4.59	4.69 to 4.88
Wound healing, day 7:				
Mean (SD)	2.51 (0.69)	1.69 (0.66)	1.32 (0.49)	1.84 (0.80)
SE	0.073	0.070	0.052	0.048
95% CI of mean	2.37 to 2.66	1.55 to 1.83	1.22 to 1.43	1.75 to 1.94

a.5) Les données de sécurité

Les effets indésirables proviennent principalement de l'eugénol. Le clou de girofle entraîne une augmentation de la fluidité sanguine (inhibition de l'agrégation plaquettaire). Il peut causer des troubles digestifs : diarrhée, nausée, vomissement. En cutanée, il peut avoir un effet dermocaustique et il est allergène. L'huile essentielle est encore plus concentrée en eugénol, il faut donc être davantage prudent. Il existe des rares cas de convulsions, d'agitation et de confusion. On peut conseiller de la diluer dans une huile végétale. Son usage est déconseillé chez les personnes atopiques et sujettes aux dermatites fréquentes ainsi que chez les personnes épileptiques (voir ci-dessous).

L'utilisation est contre indiquée chez les personnes à risque hémorragique, les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes et les insuffisants hépatiques.(38,92)

À très fortes doses l'eugénol semble être une cytotoxine directe : en effet son métabolite, une quinone, est responsable de lésions hépatiques et rénales aiguës graves (décrites après des surdosage)(93). Il est aussi neurotoxique à forte concentration en inhibant de manière irréversible l'activité nerveuse.

Les premiers signes de surdosage apparaissent dans les heures qui suivent la consommation d'une quantité 10 à 30 ml d'huile essentielle de clou de girofle, ce qui

correspond à l'ingestion d'un à trois flacons d'huile essentielle, loin des doses usuelles recommandées par voie orale de 1 goutte 3 fois par jour pendant 5 jours.

Les symptômes d'intoxication se manifestent par l'apparition d'agitation, une diminution de la conscience puis coma, ceux-ci accompagnés par une acidose, une dépression respiratoire et une hypoglycémie sévère.(86)

Un cas a été décrit chez un enfant de 2 ans suite à une ingestion estimée de 5 à 10mL d'huile essentielle de clou de girofle dont les effets ont été similaires à une intoxication au paracétamol. Le méthyl eugénol est lui classé comme génotoxique à cause d'une action présumée sur les topoisomérases II et responsable d'endomitose (réplication du matériel génétique sans division cellulaire)(94).

Par voie orale, il est toléré par jour une consommation de 2,5mg/kg soit 8 gouttes pour un adulte. La DL50 est entre 2 et 5 g/kg (correspond à un flacon de 10 ml pour un enfant).

La N-acetyl-cystéine pourrait être utilisée en cas de surdosage comme antidote vu son profil similaire aux intoxications au paracétamol (95).

Dans les aphtes, les gingivites, les abcès dentaires ou simplement les douleurs dentaires, on peut appliquer 1 goutte directement 2 à 3 fois par jour (à diluer dans une huile végétale si la surface est importante), sans jamais dépasser plus de 5-7 jours d'affilés sans protecteur hépatique (ex : HE de citron).(38)

b) La myrrhe



Figure 34 : Branche d'arbre à Myrrhe (50)

b.1) La plante et ses usages traditionnels

La myrrhe (figure 34) est une résine issue de l'arbre à myrrhe (*Commiphora myrrha*) de la famille des Burseraceae. Originaires de l'Afrique de l'Est et de la péninsule arabique, l'histoire de la myrrhe remonte à plusieurs millénaires, les égyptiens l'utilisaient déjà pour la composition de leurs parfums ou leurs cérémonies d'embaumement. Dans la Grèce antique l'arbre à myrrhe était consacré à la déesse Aphrodite et associé à l'érotisme. Elle était l'un des présents apportés à Jésus par les Rois Mages et était utilisée dans l'antiquité pour la préparation du thériaque (remède aux vertus tonifiantes et anti-venins/poisons).

La myrrhe est le produit issu du suintement de la sève. Récoltée, elle sèche à l'air pour prendre une couleur brunâtre. Elle peut ensuite être distillée pour en faire une huile essentielle.(85)

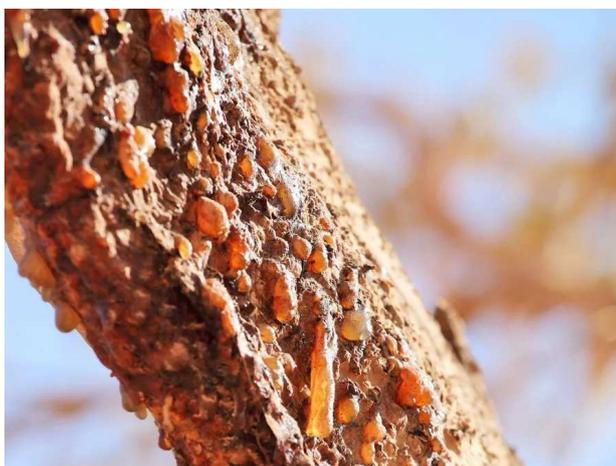


Figure 35 : Coulée de résine formant la Myrrhe(66)

b.2) Composition et activités biologiques

La myrrhe est une oléorésine composée de multitudes de molécules. Ses principaux métabolites secondaires sont les acides miphoriniques, les acides commiphoriques, la commiférine, le guggulsterone, l'heerabo-myrrhol, le furanoedesma 1-3 diène, l'heeraboresène, le compestérol, le kertostéroïdes, le β -sitostérol, le 3-épi- α -amyrine et le α -amyrone. (47)

Elle possède de multiples applications comme la prise en charge d'ulcère de la bouche et des gencives, de maladie inflammatoire, de douleurs

articulaires/courbatures/fractures, de cicatrisation, de troubles gastriques (carminatif). Et peut être utilisée pour ses vertus antibiotique, antivirale, antiparasitaire, antiseptique, antifongique. (97)

b.3) Mécanismes d'action

La myrrhe a plusieurs mécanismes d'action en fonction de l'effet (96):

- Anti-inflammatoire : action inhibitrice sur l'interleukine-1 (régule l'expression d'IL-6 et PGE2) et elle stimule l'IL-8. Elle provoque une inhibition de COX et la production de NO (inhibition iNos). Ainsi qu'une action inhibitrice sur la transcription de STAT1 et STAT3 et une modulation de l'activation de NF-KB.
- Analgésique : elle possède une potentielle action au niveau des récepteurs opioïdes (Le furanoedesma 1-3 diène, le curzarène et le furanodiène) et une action inhibitrice sur les canaux sodiques nerveux qui entraînent un effet anesthésiant de la douleur.(85) Le furanoedesma 1-3 diène a une structure proche de celle de la morphine d'où l'action sur les récepteurs opioïdes (98)
- Régulation de la thyroïde : elle stimule l'activité thyroïdienne par augmentation de la captation d'iodures (diminue ainsi le taux d'hormone circulant et donc favorise l'hypothyroïdie)

b.4) Les études in vivo et cliniques

Une étude de 2020, sur l'activité antibactérienne de bain de bouche et d'une crème à base d'HE de myrrhe (5%), a démontré une activité antibactérienne significative contre des souches bactériennes de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* et *E-coli*. Ainsi qu'un effet anti-inflammatoire, antiulcéreux et astringent (efficacité prometteuse dans la prise en charge des infections buccales). Ceci avec une plus grande rémanence que certains produits du commerce utilisés à titre comparatif. (Figure 36)

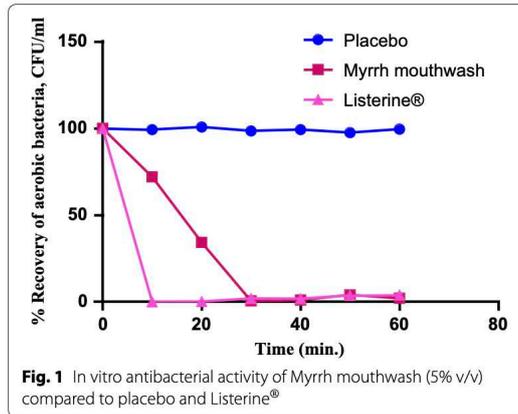


Figure 36 : Comparaison de l'activité antibactérienne de la myrrhe, d'un placebo et d'un produit du commerce(99)

L'effet antibactérien est intéressant d'un point de vue préventif pour limiter les inflammations liées à la formation de la plaque dentaire. En effet, les bactéries créent une pellicule exogène acquise, évoluant en se minéralisant en tartre. Ceci formant à terme un environnement propice à l'inflammation, aux maladies parodontales voire aux caries. Ce qui engendre des douleurs pouvant provoquer des prises d'anti-inflammatoires.(100)

Une étude de 2011 a testé l'effet analgésique et anti-inflammatoire d'extrait éthanolique à 85% (100mg/kg) et d'éther de pétrole (100mg/kg) de Commiphora myrrha sur des souris. Les effets ont été testés sur des œdèmes induits au formol ainsi que des douleurs chimiquement (acide acétique) et thermiquement (plaque chauffante) induites. Ceci en comparaison à l'indométhacine (10mg/kg). Les résultats ont montré une inhibition de l'œdème de la patte et de la douleur due à l'acide acétique mais pas de celle due à la plaque chauffante.(101)

Une étude de 1996 a conclu que des sesquiterpènes (furanoeudesma-1,3-diène et curzarène) présents dans la myrrhe ont des effets antalgiques bloqués par la naloxone indiquant un possible mécanisme cérébral lié aux opioïdes (98).

NB : La myrrhe a aussi été testée pour les douleurs d'arthrose : une étude sur un médicament à base d'extrait d'oléorésine (Myrlimax 100mg) a démontré une baisse de douleur calculée sur 204 personnes atteintes de douleurs d'arthrose via l'EVA. Au bout de 20j, l'EVA moyenne est passée de 6,58 à 1,88 avec réduction de prise d'antidouleur. S'agissant d'une étude post-commercialisation et non randomisée, l'efficacité montrée est à prendre avec du recul.(102)

Une étude sur les douleurs d'endométriose et de dysménorrhée a testé un complément à base d'acide alpha-lipoïque (800mg), de palmitoéthanolamide (PEA) 600mg et de myrrhe (200mg) sur 60 femmes âgées de 20 à 39 ans. Les résultats ont montré au bout de 6 mois une diminution des dysménorrhée et des douleurs pelviennes chroniques mais rien sur l'endométriose.(103)

b.5) Les données de sécurité

La Commission E reconnaît l'usage médicinal de la myrrhe pour traiter les inflammations de la cavité buccale et de la muqueuse du pharynx. L'ESCOP en fait autant et inclut également le traitement des irritations, des blessures cutanées légères et comme traitement complémentaire de la pharyngite et de l'amygdalite.

La British Herbal Pharmacopoeia (BHMA 1996) indique que la teinture de myrrhe est un rince-bouche pour la gingivite et les ulcères.

Sa toxicité a été étudiée dans de multiples études dont une de 2005 qui n'a mis en évidence aucune toxicité aiguë avec 500mg par jour de myrrhe pendant une durée de 6 semaines (104) avec une DL50 située entre 1700 et 3139 mg/kg (une étude de 2004 a fixé cette DL50 à 3139 mg/kg)(105).

Par voie cutanée, des irritations et une inflammation locale sans gravité sont possibles. *Per os*, des doses supérieures à 2 g par prise de myrrhe peuvent causer une irritation rénale et de la diarrhée. Un surdosage entraîne une toxicité d'organe : hépatotoxicité, néphrotoxicité et risques de splénomégalie. (105)

La myrrhe est contre indiquée en cas de grossesse (potentiellement abortive), d'allaitement, d'hypothyroïdie et chez les enfants de moins de 6 ans. Elle peut avoir une interaction avec la ciclosporine. (96)

c) La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)



Figure 37 : Plant de réglisse (50)

c.1) La description de la plante

La réglisse est une plante vivace de la famille des Fabaceae. Connue depuis l'Antiquité pour ses vertus éclaircissantes pour la voix ou comme élixir de longue vie, l'usage de cette plante trouve ses premières traces chez les Égyptiens et dans l'empire chinois pour guérir les ulcères et autres problèmes gastro-intestinaux.

Elle est originaire du sud de l'Europe (contour méditerranéen) et de l'Asie (Inde, Russie, Chine). Ce sont ses parties souterraines (racines et rhizomes) que l'on utilise à des fins alimentaires (confiserie, alcool/liqueur) et médicinales. (106)

c.2) Composition et activités biologiques

La réglisse possède beaucoup de glycosides (liquiritine, isoliquiritine, liquiritine apioside, licuraside) et de flavonoïdes (glabrone, liquiritoside, glabrol, isoliquiritoside, licochalcone, liquiritigénine et Isoliquiritigénine) dans sa composition mais aussi de la coumarine, des triterpénoïdes, des stérols et des polysaccharides (glycyrrhizane). Mais son métabolite secondaire principal est un saponoside : la glycyrrhizine (mono desmoside).(106)

Elle possède de nombreuses applications : antitussive, antiulcéreux gastrique, anti-inflammatoire, édulcorante, anti-hépatotoxique, antivirale, faiblement antibactérienne, immunostimulante, cicatrisante, contre les ballonnements, les épigastralgies et antispasmodique.

Les propriétés de celle-ci permettent plusieurs usages comme anti-inflammatoire dans l'eczéma, les érythèmes, les dermatites séborrhéiques, les piqûres, les prurits vulvaires, les plaques dentaires (anticaries), les inflammations de la cavité buccale, les gingivites et les inflammations ORL. (106)

c.3) Mécanisme d'action

L'action de la réglisse vient de la glycyrrhizine, de ses flavonoïdes (tels que l'isoliquiritigénine) et polysaccharides : (106,107)

- Anti inflammatoire : le triterpène potentialise l'action des corticoïdes en inhibant la désactivation du cortisol et des enzymes hépatiques d'inactivations stéroïdiques (inhibiteur compétitif de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -HSD 2) enzyme qui désactive le cortisol en cortisone). La glycyrrhizine est un corticoïde-like d'où son effet anti-inflammatoire. La réglisse inhibe le facteur de transcription NF-KB codant IL-1 et TNF alpha. Aussi elle inhibe la phospholipase A2 (enzyme responsable de la formation de l'acide arachidonique) ce qui engendre un blocage de la voie des COX et LOX (lipoxygénase)
- Analgésique : l'isoliquiritigénine est un inhibiteur des canaux sodiques voltage dépendants et potentiellement des canaux potassiques d'où son effet anti nociceptif. Elle aurait aussi une action de désensibilisation sur TRPA1 et serait un inhibiteur des récepteurs à NDMA
- Antiulcéreuse : la glycyrrhizine augmente la concentration de prostaglandines dans le tube digestif, favorisant la sécrétion de mucus gastrique et le renouvellement cellulaire. De plus la réglisse inactive la pepsine ce qui favorise la survie des cellules épithéliales.
- Antibactérienne : plusieurs études tendent à démontrer que la réglisse aurait grâce à ses flavonoïdes et polysaccharides, un effet antibactérien sur plusieurs souches de *S. aureus*, *S. mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *E-coli*, *P. aeruginosa*, *H. pylori*, avec plusieurs mécanismes d'action : l'inhibition de la

synthèse des protéines, de l'ADN gyrase et de la dihydrofolate réductase. Les polysaccharides auraient une activité contre l'adhérence gingivale bactérienne. *NB : elle aurait aussi une action antifongique contre Mycobacterium et Aspergillus.*

c.4) Les études cliniques

Une étude de 2016 a utilisé des sucettes à base de réglisse pour mettre en évidence une activité antibactérienne, anticarie et anti plaque chez des enfants à haut risque.

Une cohorte de 108 enfants âgés de 5 à 11 ans ont été répartis en 3 groupes : 1^{er} groupe témoin sans carie, 2^{ème} groupe à haut risque ayant déjà eu des traitements, 3^{ème} groupe à haut risque n'ayant jamais eu de traitements.

Les groupes ont de nouveau été divisés en 2 sous-groupes : un consommant les sucettes, l'autre sans sucette (témoins). L'étude a duré 3 semaines avec une consommation de 2 sucettes à la réglisse par jour (30 min après le brossage de dents du matin et 30min après celui du soir). Les résultats (Figure 38) ont montré une diminution de la charge bactérienne dans la salive des enfants consommant les sucettes à la réglisse par rapport à ceux consommant le placebo. Cela permet de supposer un effet préventif de la réglisse sur de potentielles douleurs inflammatoires par la diminution des risques de carie dentaire et de maladie parodontale. Ainsi qu'un effet analgésique de celle-ci. (108)

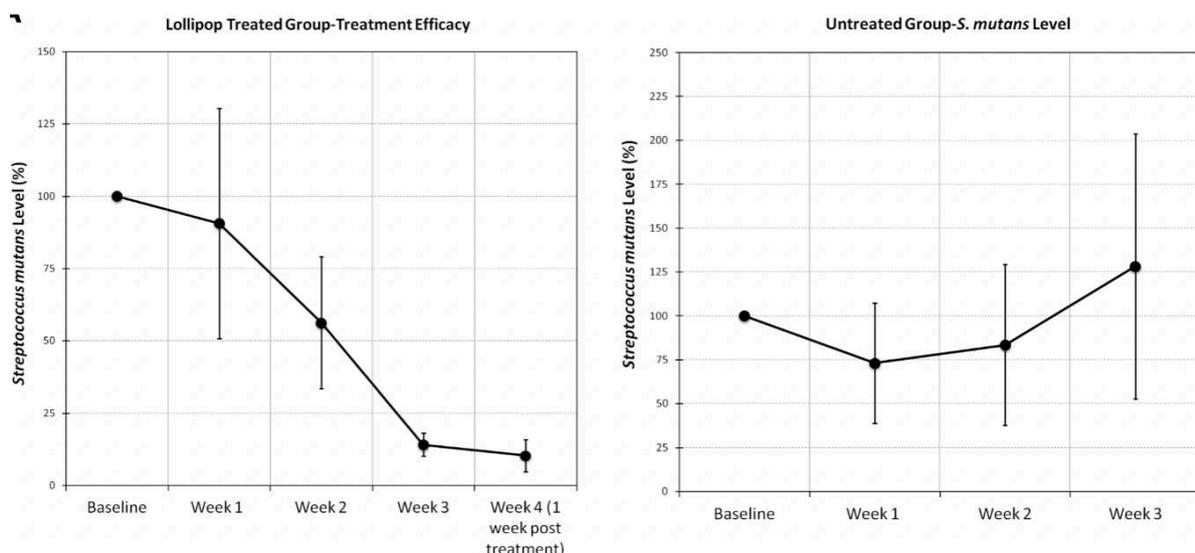


Figure 38 : Comparaison du pourcentage de Streptococcus mutans présents dans la flore buccale de patients avec et sans sucette à la réglisse(108)

c.5) Les données de sécurité

Le seuil toxique généralement admis de glycyrrhizine est de 700 mg à 1.4 g par jour pendant plusieurs mois, avec une DL 50 de 4,32 g/kg.(106) Sachant qu'un extrait de réglisse contient entre 4 et 25% de glycyrrhizine selon un rapport de l'Anses.

La surconsommation peut créer un pseudo hyperaldostéronisme primaire, une hypokaliémie, une rétention sodée, des céphalées et œdèmes, une hypertension, une arythmie (torsade de pointe), des troubles de la contractibilité musculaire (tétanie, paralysie, rhabdomyolyse), une insuffisance rénale aiguë avec une inactivation de la rénine, une alcalose métabolique, un effet anti-ostrogénique. Ceci est dû à une action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) due à l'action minéralocorticoïde de l'acide glycyrrhizique. Elle peut aussi impacter la testostérone et la libido/puissance masculine. La réglisse n'est pas tératogène, mutagène ou cancérigène(106).

La réglisse est contre indiquée en cas de prise simultanée de corticoïdes et en cas d'hypertension, de pathologies cardiovasculaires (potentielle action sur la coagulation par effet anticoagulant et anti agrégation plaquettaire de la réglisse), d'insuffisance rénale et hépatique graves.

Il est important de préciser que certaines études ont mis en avant qu'une consommation de 50 mg/j de réglisse pendant 2 semaines pouvait avoir un retentissement sur la tension, bien que l'OMS précise qu'une consommation de 100 mg/j de réglisse n'entraîne pas d'effets indésirables.(109) La commission E allemande recommande un dosage maximum de 200 à 400mg d'acide glycyrrhizique soit 5-15g de drogue par jour pendant une durée maximale de 4-6 semaines. (110)

Pour une consommation chronique, l'ANSES préconise de ne pas dépasser 10 mg par jour de glycyrrhizine.

Exemple de de dose max (110):

- En infusion : 8g/j
- Poudre : 5g/j
- Extrait fluide : 3mg/kg de glycyrrhizine

Un certain nombre d'interactions médicamenteuses sont possibles avec les médicaments cardiotoniques (digitaline), antiarythmiques, corticoïdes (dus à l'effet

minéralocorticoïde), hypokaliémiants (ex : diurétique de l'anse, thiazidique) et les contraceptifs oraux. (110)

L'hygiène bucco-dentaire tient une place majoritaire dans la prévention et reste une priorité dans le conseil officinal. Néanmoins le clou de girofle, la myrrhe et la réglisse ont un bon profil de sécurité et paraissent bien indiqués dans la prise en charge des douleurs dentaires. En effet leur activité antibactérienne permet d'éviter la flambée infectieuse, ce qui est le risque tant redouté avec l'usage des AINS. Cela n'empêche pas de respecter les dosages surtout pour les huiles essentielles car elles restent toxiques pour le foie à fortes doses ou en cas d'usage prolongé. Pour plus de sécurité d'emploi, il existe plusieurs spécialités reprenant ces plantes tels que des bains de bouche à base d'eugénol (ex : Alodont®) ou des gels (Pansoral®). Il existe même des formulations pour les enfants (ex : PranaromBB gel gingival®, Calmosine® galée apaisante).

Rediriger le patient vers le dentiste en cas d'infection dentaire reste la première chose à conseiller à l'officine mais soulager le patient avec ces produits en attendant le rendez-vous, reste une possibilité.

C) Les douleurs menstruelles

Les dysménorrhées ou syndrome prémenstruel sont des douleurs pelviennes survenant au moment des règles, pendant toute ou une partie de celles-ci.

Les douleurs apparaissent soit avec les règles, soit les précédant de quelques jours. Le pic de douleur survient souvent 24 heures après le début des règles et s'atténue en général 2 à 3 jours après le début des menstruations.

Elles se manifestent sous la forme de douleurs intenses, de crampes pulsatiles et sourdes ou constantes, pouvant irradier au niveau des jambes.

Ces douleurs peuvent être accompagnées de différents symptômes comme des céphalées, des nausées, des troubles digestifs (constipation ou diarrhée), des lombalgies, une pollakiurie et plus rarement des vomissements.(111)

50 à 70% des adolescentes ont des règles douloureuses occasionnelles ou de façon permanente. Habituellement la fréquence de la dysménorrhée tend à diminuer après 18 ans. Les douleurs lors des règles restent à ce jour la première cause d'absentéisme scolaire de l'adolescente et d'absentéisme professionnel de la femme jeune.(112)

La prise en charge médicamenteuse habituelle se fait à partir :

- D'analgésiques : Paracétamol (Doliprane®)
- D'AINS : Flurbiprofène (Antadys®), Ibuprofène (Spifen®), acide méfénamique (Ponstyl®), acide tiaprofénique (Surgam®), diclofénac (Voltarène®), naproxène (Antalnox®)
- D'antispasmodiques : Phloroglucinol (Spasfon®)
- De progestatifs : Progestérone (Utrogestan®), Dydrogestérone (Duphaston®), Médrogestone (Colprone®)
- D'autres traitements hormonaux : agonistes de la GnRH (Leuproréline : Enantone®), androgènes (Danazol®), etc.

1) La physiopathologie

On distingue 2 formes de dysménorrhées (111) :

- Primitive ou non associée à des pathologies : elles sont sûrement imputables à des médiateurs pro-inflammatoires, produits par l'utérus lors de la desquamation de l'endomètre au début des règles, comme la prostaglandine (vasoconstricteur et stimulant de l'endomètre), ce qui engendre les ischémies utérines et contractions douloureuses du myomètre.
- Secondaire ou imputable à des anomalies pelviennes : toute anomalie qui touche les viscères pelviens peut être responsable d'une dysménorrhée secondaire, comme l'endométriose (cause la plus fréquente), les fibromes, les adénomyoses, et moins fréquemment : des malformations congénitales de l'utérus, des kystes, des tumeurs ovariennes, des maladies inflammatoires, une congestion pelvienne, des adhérences intra-utérines, un changement de pilule hormonale, des douleurs psychogènes. Parfois la douleur peut être due à un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou lévonorgestrel.

2) Les règles hygiéno-diététiques

Il existe quelques petits conseils que l'on peut donner dans le cadre des dysménorrhées.

Au niveau de l'alimentation, il est conseillé quelques jours avant la survenue des règles d'éviter une alimentation trop riche en graisse et en sucre (pro-inflammatoire par

augmentation de la synthèse de prostaglandine), éviter l'alcool* et le tabac, ainsi que la caféine. On conseillera plutôt à la patiente un régime alimentaire plus riche en antioxydants, fruits et légumes, en oméga 3 et une bonne hydratation ainsi qu'une activité sportive douce.(113)

**Certaines études tendent à montrer que l'alcool augmente le risque de survenue de douleurs menstruelles et favorise des douleurs plus aiguës et plus longues. En effet l'alcool et le tabac contribuent au stress oxydatif favorisant un état inflammatoire.*

Pendant les règles, pour soulager les symptômes on peut conseiller d'utiliser une source de chaleur telle qu'une bouillote, des patchs chauffants ou encore un bain chaud. On peut aussi avoir recours à la phytothérapie et des massages aux huiles essentielles que l'on présentera ci-dessous.(114)

3) Les plantes utilisées (phytothérapie)

a) L'herbes au punaise ou actée à grappe (*Actea/Cimicifuga racemosa*)



Figure 39 : *Actea racemosa* (50)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

L'actée à grappe (Figure 39) est une plante vivace de la famille des Ranunculaceae. Elle est endémique des plaines de l'Est des États-Unis et du Canada où elle était utilisée par les amérindiens pour faciliter les accouchements et diminuer les dysménorrhées. En phytothérapie, on utilise les racines et rhizomes de la plante.(115)

a.2) Composition et usages biologiques

Les métabolites secondaires sont des isoflavones (formononétine), des triterpènes tétracycliques glucosidiques dérivés du cycloartanol (actéine, cimicifugoside), des tanins et des phénols tels que l'acide fukinolique. (115)

Les propriétés décrites sont anti-inflammatoires, diurétique, sédative, antitussive, vasodilatatrice, antispasmodique, hypotensives. Elle est indiquée dans les règles douloureuses, syndromes prémenstruels, troubles liés à la ménopause. (116)

a.3) Mécanismes d'action

On lui donne des vertus sédatives, anti-inflammatoires et une implication hormonale dans la ménopause et les troubles menstruels, reconnue en usage traditionnel par l'EMA et l'OMS(117). Elle aurait une action œstrogène-like car se lierait aux récepteurs ostrogéniques et inhiberait l'hormone lutéinisante. Mais ce mécanisme est controversé car le National Center for Complementary and Alternative Medicine a conclu en 2004 qu'elle n'avait pas d'effet ostrogénique mais sur les récepteurs de la sérotonine.(118)

a.4) Les études cliniques

Des études plus récentes ont montré que l'actée n'avait aucune incidence sur les taux de LH, FSH, prolactine et estradiol. L'effet viendrait plutôt de son action sur différents récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, GABA, μ opioïdes (liaison et modulation de ceux-ci). Ils agiraient sur la thermorégulation, l'humeur et le sommeil d'où son effet prouvé dans la ménopause. L'action sur les récepteurs μ opioïdes agirait sur les douleurs menstruelles. L'actéine a également été associée à des effets bénéfiques dans l'ostéoporose en influençant la croissance, la différenciation et la

minéralisation des ostéoclastes (bénéfice en plus dans la prise en charge des troubles de la ménopause).

a.5) Les données de sécurité

Les effets indésirables que la plante engendre sont des troubles digestifs, des prises de poids, les jambes lourdes et des allergies avec sur le long terme une probable toxicité hépatique, d'où une utilisation de maximum trois mois en continu.

L'actée est contre-indiquée, malgré les doutes sur son effet androgénique, chez les personnes atteintes de cancers hormonodépendants ou ayant ses antécédents.

Au niveau des interactions médicamenteuses, on en trouve avec les traitements hormonaux, les anti-hypertenseurs, les immunosuppresseurs (azathioprine) et les suppléments en fer.(116)

L'actée à grappe est donc un mauvais candidat pour les douleurs menstruelles, il est plus à réserver pour les ménopauses.

b) L'achillée millefeuille (*Achillea Millefolium*)



Figure 40 : *Achillea millefolium* (50)

b.1) La plante et ses usages traditionnels

L'achillée (Figure 40) est une plante qui tire son nom de la mythologie grecque. D'après les écrits, le héros Achille se serait servi de cette plante pour guérir ses plaies ainsi que celles des soldats de son armée (d'où son autre nom : l'herbe du soldat). C'est une plante vivace de la famille des Asteraceae que l'on retrouve régulièrement dans tout l'hémisphère Nord. Ce sont ses parties aériennes (feuilles et sommités fleuries) qui sont utilisées en phytothérapie.(119).

b.2) Composition et usages biologiques

Les métabolites secondaires principaux sont des composés phénoliques glycosylés comme la lutéoline, l'apigénine et l'acide caféique et un aglycone la quercétine.

Son huile essentielle contient en plus l'iso-artémisia cétone, du camphre, de l'acétate de linalyle et du cinéole (53)

Ses propriétés sont utilisées dans l'inflammation, comme analgésique, contre les dyspepsies, le diabète, comme antitumoral, antioxydant, antifongique, antiseptique et comme protecteur du foie et antispasmodique.(119)

b.3) Mécanisme d'action

La lutéoline entraîne une diminution de l'expression de l'oxyde nitrique synthétase inducible (iNOS) et une inhibition des protéases liées à l'inflammation, à savoir les métalloprotéinases matricielles (MMP-2 et -9) et la neutrophile elastase (HNE : sécrétée par les neutrophiles pendant l'inflammation, elle est responsable de la destruction des bactéries et des tissus). Elle entraînerait aussi une modulation de l'activation des macrophages (via activation de la production de TNF-alpha et de H2O2 sans surproduction).

L'effet antispasmodique vient d'un blocage des canaux calciques voltage-dépendants (effet analgésique). De plus l'apigénine a une activité sur les récepteurs aux œstrogènes α (ER α)(119). L'acétate de linalyle et le cinéole entraînent une baisse d'expression de iNOS, COX-2, TNF- α et IL-6.(53)

b.4) Les études *in vivo* et cliniques

- Une étude de 1969 (Goldberg et coll), a testé un extrait aqueux des sommités florales sèches d'achillée millefeuille. Il a été mis en évidence une réduction de 35 % de l'inflammation de l'œdème de la patte induite chez les souris testées. Ceci pour une dose de 40 mg/kg. Il a aussi été démontré un effet analgésique pour une dose de 160 mg/kg.(121)
- Une étude iranienne sur 2 mois de traitement a mis en avant une activité antispasmodique et anti-inflammatoire de l'achillée avec une action sur les menstruations en diminuant la durée des saignements. L'étude montre aussi une absence d'effet indésirable à long terme.(122)

b.5) Données de sécurité

Malgré une innocuité annoncée par différentes autorités de santé (FDA, EMA), quelques études (*in vitro* et chez l'animal) ont mis en avant des risques CMR (cancérogène, mutagène et reprotoxique) de l'achillée.

En 1994, Graf *et al.* concluent que les flavonoïdes contenus dans l'achillée sont responsables des mutations et recombinaisons génétiques sur des cellules de drosophiles.(123)

En 1998, Montanari *et al.* concluent qu'un extrait alcoolique injecté en intra péritonéal était responsable d'une perturbation de la spermatogénèse chez les rats avec nécrose des cellules germinales.(124)

Malgré cela, la plante possède peu d'effets indésirables. En effet une étude chez les rats a montré qu'après 90 jours de traitement à de très fortes doses, aucun effet indésirable majeur n'a été relevé. Quelques effets mineurs ont été détectés : une légère modification du poids du foie, du cholestérol sanguin et de la glycémie. La diminution du poids hépatique n'est pas associée à une hépatotoxicité. (Une étude de 1995 (Peris et al) a démontré un effet hépatoprotecteur vis-à-vis du paracétamol et du tétrachlorométhane CCl₄). (125)

En 2003, Boswall-Ruys *et al.* ont administré des extraits éthanoliques d'achillée à très forte dose (50 fois plus que la dose humaine recommandée par jour) chez des rats en

début de gestation : aucun effet contraceptif, abortif, ni tératogène n'a été observé.
(126)

Chez l'homme, quelques cas d'allergies et de rares photosensibilisations ont été décrits. Son usage est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'enfant (risque convulsif en particulier avec le camphre). (119)

L'achillée peut être utilisée avec sécurité mais n'est pas recommandée pour des durées de traitement supérieures à 3 mois. Les anomalies sur la spermatogenèse chez les rats suggèrent d'être vigilants chez les hommes ayant des souhaits de procréation.
(103)

Il existe des spécialités telles que Nature active Règles douloureuses® ou elle peut être utilisée en tisane avec 1 à 2g de plante sèche en infusion.

c) Le gattilier (*Vitex agnus-castus*)



Figure 41 : Schéma Gattilier (50)

c.1) La plante et ses usages traditionnels

Le gattilier est un arbuste de la famille des Verbenaceae. Connue depuis l'Antiquité comme un symbole de chasteté, il était utilisé au Moyen-âge pour calmer les ardeurs. Il est originaire principalement des régions tropicales et tempérées. En thérapeutique, on utilise les fruits du gattilier.(38)

c.2) Composition et usages biologiques

Les métabolites secondaires du gattilier sont (127):

- Des carbures sesquiterpéniques : casticine, cinéole
- Des flavonoïdes : lutéolol, flavones polyméthoxylées
- Des iridoïdes : aucuboside et agnuside

Il possède des applications dans la prise en charge des douleurs prémenstruelles (règles douloureuses) et liées à une déficience du corps jaune : douleurs mammaires, irrégularités du cycle menstruel, saignements utérins et dans le traitement de l'acné.(38)

c.3) Mécanisme d'action

Le gattilier agirait sur l'hypophyse en stimulant les récepteurs à la dopamine (modulation du stress) qui diminuerait la production de la prolactine par l'hypophyse et augmenterait celle de progestérone par les ovaires (corps jaune), d'où l'action au niveau du syndrome prémenstruel et la normalisation des règles.

Il y aurait aussi une affinité du gattilier pour les récepteurs opioïdes (beta-endorphines) et une action neuroactive des flavonoïdes. (127)

c.4) Les études cliniques

- Dans un essai contrôlé randomisé, le gattilier a été testé versus pyridoxine chez des femmes atteintes de syndrome prémenstruel sur une période de trois cycles, avec un groupe A de 90 femmes traitées avec du Vitex agnus castus (VAC) : 1 gélule + 1 gélule placebo/jour et un groupe B de 85 femmes traitées

avec de la pyridoxine (vitamine B6) : 2 gélules/ jour. La réponse thérapeutique a été évaluée à l'aide de l'échelle du syndrome prémenstruel (PMTS) comprenant six plaintes caractéristiques du syndrome (tensions mammaires, œdèmes, tensions internes, douleurs, constipations, dépressions) : on peut y voir une diminution des scores de plaintes au début et à la fin de l'essai (voir figure 42 gauche). Une deuxième échelle a permis d'évaluer l'amélioration de l'état des patients dans le temps, l'échelle d'impression clinique globale (CGI) (figure 42 droite).(128)

Des événements indésirables (plaintes gastro-intestinales et abdominales basses, manifestations cutanées et céphalées transitoires) déclarés chez 5 patientes sous B6 et chez 12 patientes sous VAC mais sans conséquences. D'après l'échelle d'impression clinique globale (CGI), les traitements ont engendré respectivement une amélioration des symptômes 77,1 % (very marked + marked improvement) pour la VAC et 60,6 % pour la B6 (Figure 42, droite). Le VAC a été jugé comme excellent par 24,6% des médecins évaluateurs contre 12,1% pour la B6. Du côté des patientes, 36,1% des femmes sous VAC ont déclaré ne plus ressentir de symptômes (disparitions de : sensibilité des seins, de l'œdème, de la tension interne, des maux de tête, de la constipation et de la dépression), contre 21,1% pour la B6 (Figure 43). La différence bien que modeste est statistiquement significative.(128)

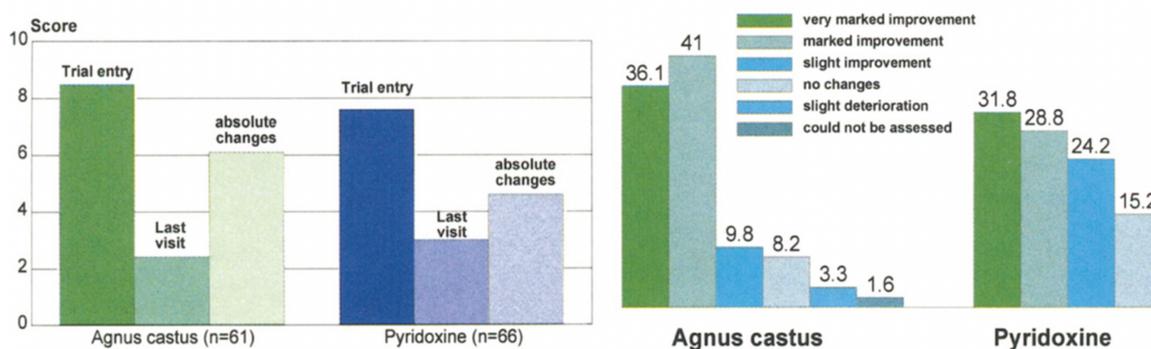


Figure 42 : Score total des plaintes avant/après traitement (à gauche) ; CGI des patients après traitement en pourcentage. (à droite) (128)

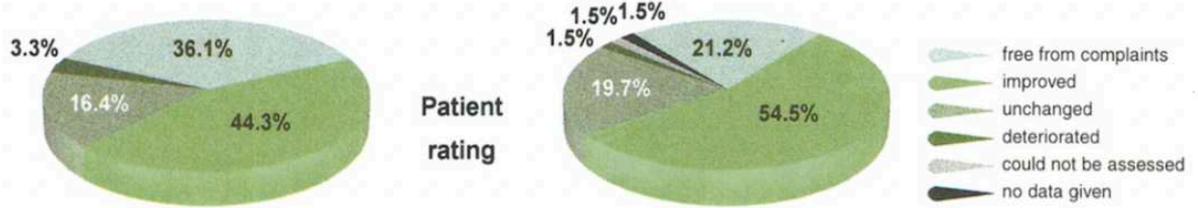


Figure 43 Évaluation de l'efficacité du traitement VAC et B6 selon les patientes en pourcentage (137)

- D'autres études : Di Pierro *et al.* (2009) et Lauritzen *et al.* (1997) montrent la supériorité respectivement du gattilier au magnésium et à la vitamine pyridoxine (vitamine B6).(128,129)
- Deux études de 2001 et 2012 ont testé une spécialité le Profemine (contenant 20 mg d'extrait sec de fruit de gattilier) sur des échantillons de 178 et 162 personnes. Le produit a été testé contre un placebo, sur une période de 3 cycles de règles. L'évaluation a été faite via l'EVA sur 6 symptômes. La supériorité a été prouvée, on doit néanmoins relever un biais de conflit d'intérêt car le professeur travaillait dans le laboratoire fabriquant ce produit.(127)
- D'autres études utilisant le gattilier sous formes liquides, datant de 1999, 2009, 2010 et 2011, malgré quelques biais, ont aussi abouti à de bons résultats et une supériorité du gattilier par rapport au placebo. (Toujours statiquement parlant ($p > 0,05$)).(130)

c.5) Les données de sécurité

Les principaux effets indésirables décrits sont des maux de tête, des réactions cutanées (allergies), de l'acné, de l'urticaire, des troubles gastro-intestinaux (ballonnements, nausées), des infections fongiques et des pertes sanguines.(116)

Son utilisation est déconseillée en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonodépendants, de troubles de l'hypophyse et chez les femmes sous protocoles de fécondation in vitro (FIV) en cours. Les femmes enceintes et allaitantes doivent éviter la consommation de gattilier (réduit la production de lait). (116)

NB : Ce sont des usages déconseillés sans supervision médicale du traitement.

Le gattilier rentre en interaction médicamenteuse avec les médicaments agissant sur le système dopaminergique (ex : traitement de la maladie de Parkinson), médicaments à base d'hormones féminines (œstrogènes, progestérone) car le gattilier augmente le taux sérique de progestérone et diminue celui des œstrogènes. (116)

L'efficacité du gattilier est reconnue traditionnellement par l'EMA dans les troubles mineurs du syndrome prémenstruel. La Commission E et l'ESCOP (Coordination scientifique européenne en phytothérapie) reconnaissent l'usage dans « les règles irrégulières, le syndrome prémenstruel et les douleurs des seins liées au cycle menstruel, sous contrôle d'un professionnel de santé ».(116)

Selon les études, sa DL50 est fixée à une dose de 300 à 1500 mg/kg. (131)

La phytothérapie dans la prise en charge des douleurs de règles est complexe à mettre en place car les mécanismes sont souvent mal identifiés et contre indique certaines plantes « oestrogen-like » aux femmes ayant des antécédents ou des risques de cancers hormono-dépendants.

La prise en charge doit se faire avec l'accord du médecin/gynécologue à cause des effets oestrogéniques potentiels qui nécessitent des précautions d'emploi.

4) Les huiles essentielles utilisées (aromathérapie)

L'aromathérapie est fortement utilisée dans les douleurs menstruelles.

Les huiles essentielles (HE) indiquées dans les douleurs menstruelles sont :

- HE d'achillée millefeuilles (abordé dans la partie phyto)
- HE de sauge sclarée
- HE de lavande

a) La sauge sclarée (*Salvia sclarea*)

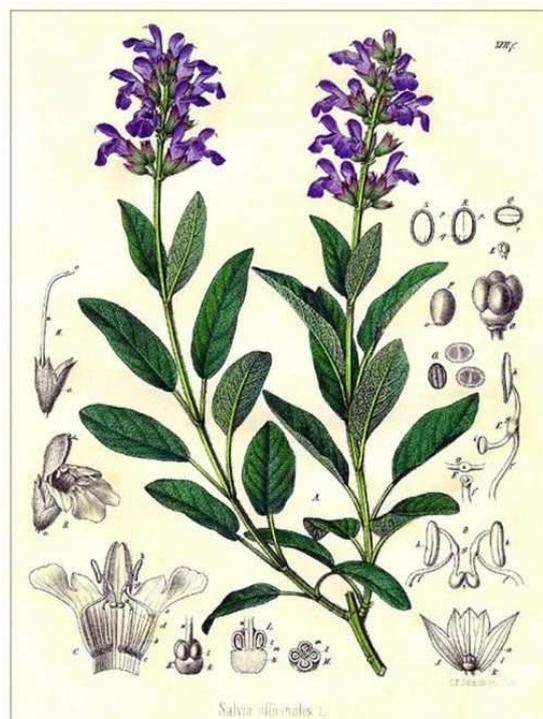


Figure 44 : Saugé sclarée (50)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

La sauge sclarée (Figure 44) est une plante bisannuelle voire vivace mais avec une vie courte, elle appartient à la famille des Lamiaceae. Elle est originaire d'Asie Occidentale, d'Europe méridionale et centrale. C'est une plante décorative aux longues fleurs et inflorescences aux couleurs roses et bleues, très odorante. Elle possède de multiples propriétés. Son huile essentielle, riche en omega-3 et différents types de terpènes, est extraite à partir de ses feuilles et sommités fleuries.(132)

a.2) Composition

Les métabolites secondaires principaux sont le linalol, l'alpha-terpinéol, le géraniol, le myrcène et surtout le sclaréol.(132)

a.3) Mécanisme d'action

Malheureusement, le mécanisme n'est pas encore pleinement élucidé mais des pistes se dégagent :

- Le sclaréol peut moduler la voie de signalisation ERK/p38. La prostaglandine augmente la présence de l'expression des protéines p-ERK, MLCK et p-MLC20 impliquées dans la contraction musculaire utérine liée au calcium. En modulant cette voie de signalisation le sclaréol aurait un impact sur la contraction utérine qui fait partie de la constante douloureuse dans les dysménorrhées. (Figure 45: régulation down des récepteurs sur la muqueuse utérine diminuant l'hypercontraction du myomètre et la douleur)
- Il a été montré que le p-p38 peut réguler l'activité de la phospholipase A2 (PLA2), diminuant la production de l'acide arachidonique précurseur de la synthèse de toutes les prostaglandines et le PGH2.

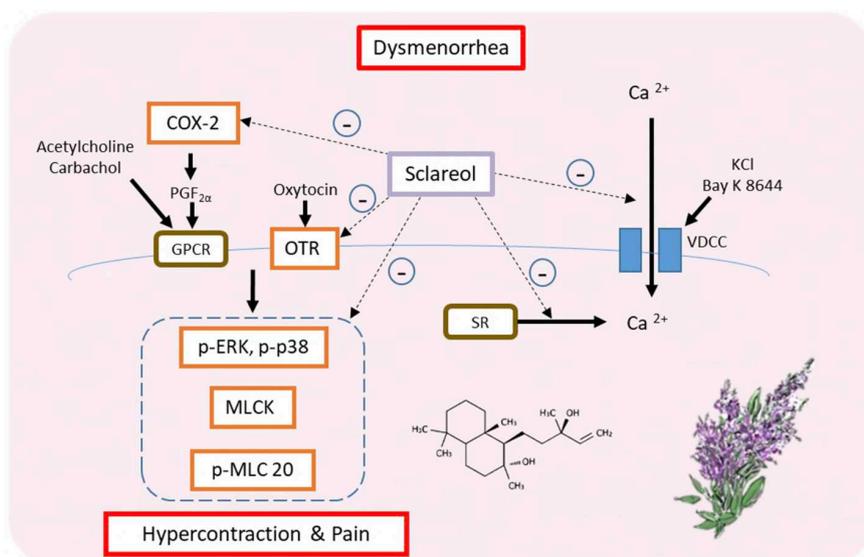


Figure 45 : Hypothèse de mécanisme d'action du sclaréol dans la dysménorrhée (133)

- Le linalol inhibe la sécrétion de prostaglandine ; une étude clinique a conclu que la quantité de prostaglandine augmente le liquide menstruel (Si sécrétion excessive de prostaglandine, il y a une contraction myométriale plus forte, une ischémie utérine et des crampes suivies de douleurs pelviennes.).

a.4) Les études cliniques

- Une étude sur les tissus utérins de rats a mis en évidence une diminution de l'inflammation globale des tissus et une réduction de l'expression des protéines COX-2, MLCK, p-ERK, p-p38 et p-MLC20. Ce qui entraîne une diminution de la contraction utérine (133)
- L'effet sur les dysménorrhées quoique certain, il n'existe pas d'études cliniques sur l'utilisation de l'huile essentielle de sauge sclarée seule. Elle est souvent retrouvée dans des synergies avec d'autres huiles essentielles comme la lavande vraie, l'origan.

a.c) Les données de sécurité

Au niveau de la toxicité, une attention est à faire sur l'effet chélateur de métaux lourds, de cadmium et de zinc ; le contrôle de l'origine de la plante est primordial.

La DL 50 est de 5.600 mg/kg mais elle n'est ni mutagène, ni reprotoxique, ni cancérigène, ni toxique d'organe.

Les effets indésirables qu'elle engendre sont des troubles hormonaux dus à son effet œstrogène like (vertiges, bouffées de chaleur, irritabilité, etc.), des irritations cutanées et des troubles digestifs. Elle peut entrer en interaction avec les contraceptifs hormonaux.

Il y aussi un effet œstrogène-like qui contre indique son utilisation dans des pathologies cancéreuses hormonodépendantes, mastoses, fibromes. Ceci fait qu'on la contre-indique chez les personnes ayant des antécédents de cancers hormonodépendants, mastoses ou fibromes, ainsi que chez les femmes enceintes, allaitantes, enfants de moins de 12 ans. De plus, Il ne faut pas confondre la sauge sclarée avec la sauge officinale.(133)

La sauge sclarée peut être directement utilisée par voie orale (nécessite l'accord du médecin ou gynécologue), en mettant une goutte d'huile essentielle sur un support neutre, ceci 3 fois par jour. Ou localement, en diluant 4 gouttes dans une huile végétale pour venir masser le bas de l'abdomen.

b) La lavande vraie (*Lavandula angustifolia*)



Figure 46 : Lavande (50)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

La lavande (Figure 46) est une plante vivace de la famille des Lamiaceae. Elle pousse sous la forme d'un arbrisseau disposé en épis avec des fleurs mauves à violettes très odorantes. Elle est originaire de Provence et du bassin méditerranéen mais s'est démocratisée dans plusieurs pays (pays de l'Est, Canada, Chine). La lavande dite vraie pousse au-delà de 1200 mètres d'altitude, la qualité de l'huile essentielle est corrélée avec l'altitude de culture. Elle est extraite à partir des sommités fleuries de plante. (134)

a.2) Composition

Les métabolites secondaires principaux sont : l'éthylamylcétone (à l'origine de son odeur caractéristique), le linalol, le géraniol, le cinéol, l'acétate de linalyle, le bêta-caryophyllène, la coumarine et le limonène.

a.3) Mécanismes d'action

Un article de 2002 explique que son mécanisme d'action pourrait venir du linalol en impliquant la voie de signalisation de l'AMPc qui serait responsable de la contraction au niveau des fibres musculaires (blocage des canaux ioniques (Na^+ ou Ca^{2+}). Il pourrait aussi provenir d'une activité anti-muscarinique.(135)

Dans une étude plus récente, la piste de l'AMPc est toujours d'actualité : un probable effet sur les récepteurs post-synaptiques médié par l'AMPc et sur les récepteurs atropiniques. L'action du linalol se ferait sur l'acétylcholine en inhibant sa libération et en modulant les canaux ioniques des cellules musculaires.

Il y aurait aussi une action narcotique de l'acétate de linalyle, avec une diminution du cortisol et donc du stress.(134)

a.4) Les études cliniques

- Une première étude a été réalisée chez des étudiantes infirmières et sage-femmes souffrant de dysménorrhées primaires (49) : 85 patientes ont été recrutées, leur niveau de douleur était analysé avec l'EVA avant l'intervention. L'huile essentielle était appliquée en massages pendant deux cycles menstruels. Une diminution significative de l'intensité de la douleur a été observée chez les étudiantes du groupe test, contrairement aux étudiantes traitées avec un placebo. Une seconde étude a évalué l'utilisation de l'huile essentielle de lavande officinale en inhalation chez 96 femmes souffrant de dysménorrhée primaire (50). Ici, l'essai a été réalisé sur quatre cycles, avec une échelle spécifique de mesure. Le groupe contrôle inhalait seulement de l'huile végétale de sésame tandis que le groupe test utilisait de l'huile essentielle de lavande officinale. Les symptômes de la dysménorrhée primaire étaient significativement réduits dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. La quantité des saignements menstruels n'était pas différente entre les deux groupes. (50)
- Une étude clinique sur un échantillon de 96 femmes a testé l'effet de la lavande versus placebo (48 avec placebo et 48 avec la lavande en inhalation) sur les symptômes ressentis les 3 premiers jours des menstruations. Les résultats ont

montré une diminution du niveau de douleur 6,8 fois supérieure chez le groupe utilisant la lavande en inhalation et 12 fois moins de risques estimés de fatigue, de nausées et de maux de tête. On remarque aussi une diminution de la survenue de changement d'humeur, d'évanouissement, de bouffée vasomotrice et de congestion nasale. (Tableau 10 : avec l'Odd ratio de l'indice de risque de survenue du symptôme dans le groupe témoin par rapport au groupe lavande).(136)

Tableau 10 : Niveau de symptômes des participants des 2 groupes réparties en 3 catégories : aucun, bénin, modéré (136)

Table 2 Percentage of students in each level of symptoms for the lavender and the control groups along with OR (95% CI) estimate using ordinal logistic regression for each symptom.

Symptoms	Control group (%)			Lavender group (%)			OR ^a (95% CI) ^b
	None	Mild	Moderate	None	Mild	Moderate	
Abdominal pain and backache	26	4.2	69.8	31.2	42.7	26	6.8 (2.9, 15.9)
Tiredness	21.9	14.6	63.4	33.3	47.9	18.8	12 (4.6, 31.5)
Vomiting	46.9	46.9	6.2	37.5	41.7	20.8	8.7 (3.2, 23.3)
Nausea	58.3	29.2	12.5	40.6	40.5	18.9	11.5 (4.6, 29)
Weakness	25	37.5	37.5	28.1	52.1	19.8	6.48 (2.6, 15.6)
Diarrhea	49	41.7	9.4	37.5	41.7	20.8	6.6 (2.8, 15.4)
Headache	28.1	65.6	6.2	39.6	43.8	16.7	12.6 (4.9, 32.4)
Mood change	24	65.6	10.4	34.4	42.7	22.9	5.6 (2.3, 13.6)
Faint	24	65	11	33.3	50	16.7	16.2 (4.9, 53.8)
Hot flushing	24	67.7	8.3	32.3	51	16.7	9.1 (3.2, 25.5)
Nasal congestion	31.2	63.5	5.2	38.5	43.8	17.7	8.5 (3.2, 22.1)

^a For example, the odds of abdominal pain and backache in the control group was 6.8 times that of in the lavender group

^b If the 95% CI excludes the value of 1 is statistically significant.

- Une étude turque en double aveugle (calcul par EVA /100) sur un échantillon de 44 femmes a été faite sur 2 périodes différentes. Une où elles effectuaient un massage du bas ventre avec un placebo, une autre où elles utilisaient l'HE de lavande. Une diminution moyenne de 31,25 sur l'échelle EVA contre 8,07 dans le groupe placebo.(137)

a.5) Les données de sécurité

La DL50 de la lavande est haute*: 5,0g/kg selon un rapport de l'ANSE. Aux doses plus élevées (3,0 g/kg et 5,0 g/kg), les signes de toxicité principalement observés sont des problèmes de locomotion atypique, de l'anorexie, de l'ataxie, de l'horripilation, une hypoactivité et une dépression respiratoire.

Elle ne possède aucun effet mutagène, cancérigène ou reprotoxique. (138)

**Si on se base sur un flacon de 10 ml (1 goutte = 40mg et 1ml = 25 gouttes) : dans un flacon nous avons donc environ 10 g de produit, il faudrait donc environ 25 flacons pour arriver à la DL50 pour un Homme de 70 kg.*

Les effets indésirables de la lavande et de son huile essentielle sont très peu fréquents à dose usuelle mais peuvent en local engendrer allergies et éruptions cutanées. En systémique des constipations, maux de tête et une augmentation de l'appétit. (138)
Nous avons donc une huile essentielle présentant un très bon profil de sécurité.

La lavande peut être utilisée par voie orale à raison d'une goutte 2 à 3 fois par jour, en massage ou encore dans l'eau du bain : 10 à 15 gouttes à mélanger a un dispersant (ex : savon liquide, sel)(135).

Le traitement des dysménorrhées reste complexe, car beaucoup de plantes que l'on utilise dans cette indication, possèdent de potentiels effets œstrogène-like qui posent certains problèmes. D'où l'importance de mettre ceci en place avec une surveillance gynécologique. Les alternatives sont donc à proposer avec beaucoup de précautions en expliquant la surveillance et le suivi que cela nécessite.

D) Les douleurs musculosquelettiques

Dans cette partie nous verrons la sémiologie, la physiopathologie, les traitements usuels des douleurs musculaires et articulaires. Ensuite nous verrons ce qui est souvent proposé en alternative. Une mise en garde sera aussi réalisée sur une certaine huile essentielle et une ouverture sur l'alimentation anti-inflammatoire sera faite.

En France, selon une enquête de 2017 de l'association Française de Lutte Antirhumatismale (AFLAR)(140), l'arthrose concerne 17% des Français. Chiffre confirmé par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) qui compte 10 millions de Français concernés dont 3 % des moins de 45 ans, 65 % des plus de 65 ans et 80 % des plus de 80 ans(141).

En France, d'après une étude de l'IFOP, plus de 8 salariés sur 10 (86%) déclarent avoir déjà souffert de troubles musculosquelettiques, surtout en lien avec leurs activités professionnelles.(142)

Selon Santé Publique France, les troubles musculosquelettiques les plus fréquents sont aux niveaux :

- Des mains, poignets, doigts (38%) avec le syndrome du canal carpien
- Des épaules (30%) avec le syndrome de la coiffe des rotateurs
- Des coudes (20%) avec les épicondylites
- Le bas du dos (7%) avec les lombalgies
- Les genoux (2%) avec l'hygroma du genou

Toujours selon Santé Publique France, les douleurs musculosquelettiques représentent « le premier problème de santé au travail par leur fréquence et leurs conséquences socio-économiques ».

En 2015, les troubles musculosquelettiques ont représenté plus de 87 % des maladies professionnelles ayant entraîné un arrêt de travail ou une réparation financière en raison de séquelles (avec 20% dus au mal de dos).(143)

Les troubles musculosquelettiques et les maladies d'arthroses représentent des problèmes récurrents et fortement présents en France. Une raison de plus de vouloir les traiter sans mettre en danger la santé des patients.

1) La sémiologie des douleurs musculosquelettiques

Les douleurs musculosquelettiques peuvent être de beaucoup de sortes (144) :

- Les tendinites et ténosynovites sont respectivement des inflammations des tendons et de la gaine du tendon. Souvent traitées par des orthèses, l'application de froid ou de chaud et la prise d'AINS, les tendinites surviennent en général avec l'âge, quand les tendons se fragilisent et sont plus prédisposés aux lésions et à l'inflammation ou chez des personnes pratiquant une activité physique intense ou des travaux répétitifs.
- Les douleurs musculaires : courbatures/contractures, fatigue musculaire, crampes, déchirures musculaires ou claquages. Elles sont souvent dues à un

travail musculaire trop intense provoquant des déchirures ou élongations dans les fibres musculaires. Elles peuvent aussi être dues à des gestes répétés.

- Les traumatismes sont souvent la résultante d'un choc violent ou un faux mouvement. Ils nécessitent une consultation chez le médecin et souvent la pose d'orthèse (ex : entorse, lombalgie, fracture, torticolis).
- L'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente, apparaissant en général avec l'âge ou un traumatisme (choc, lésion, obésité). Elle crée une perturbation du cartilage (inflammation) entraînant une dégénérescence articulaire avec destruction du cartilage, fibrose et une hypertrophie osseuse cicatricielle (Figure 47). En général le premier symptôme qui en découle est la douleur qui s'aggrave avec la fatigue et des charges lourdes. On ne peut pas reformer du cartilage, il est juste possible d'intervenir sur la douleur et ralentir l'évolution de l'arthrose. La prise en charge est symptomatique (anti-inflammatoire en local ou *per os* et dans certains cas la chirurgie).(141)

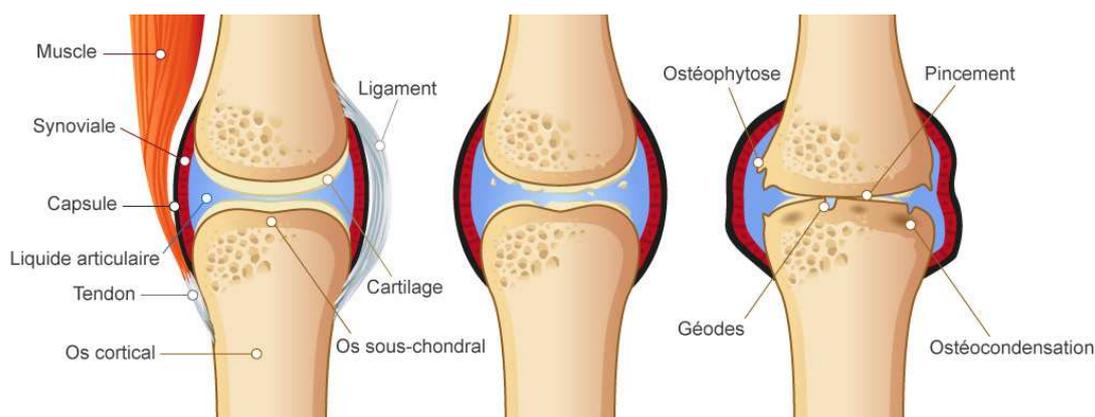


Figure 47 : Évolution d'une articulation atteinte d'arthrose(145)

- L'arthrite est une maladie inflammatoire au niveau des articulations ; il en existe une multitude :
 - La goutte est due à un excès d'acide urique dans le sang qui cristallise dans et autour des articulations. C'est une pathologie très douloureuse et invalidante en cas de crise. L'utilisation de colchicine comme anti-inflammatoire est presque systématique.
 - Des maladies inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde) d'origine auto-immune, résultent d'un déséquilibre du système immunitaire et

requièrent un suivi par un spécialiste. Souvent elles sont prises en charge par des immunosuppresseurs (ex/biothérapie).

2) Intervention officinale dans ces pathologies

En officine on interviendra surtout pour les petites pathologies et les petits traumatismes comme les contusions, les courbatures, les raideurs musculaires, les entorses non compliquées, les douleurs chroniques de types arthrose.

Par contre, les limites du conseil et de la prise en charge officinale sont les douleurs liées à un choc violent (entorse avec rupture ligamentuse, fracture, os cassé) avec des signes d'inflammation, œdèmes importants ou tout simplement très algiques ; des douleurs à des endroits spécifiques (ex : intercostale), une perte de mobilité du membre, des douleurs spécifiques à une articulation (ex : douleurs goutteuses).

3) Traitement conventionnel de ces douleurs

La prise en charge des troubles musculosquelettiques fait souvent appel aux (33) :

- AINS, qui sont indiqués selon leur AMM dans : certaines arthroses douloureuses et invalidantes ; en traitement symptomatique de courtes durées des poussées aiguës de rhumatisme articulaire, arthrites microcristallines, lombalgies, radiculalgies sévères, traumatologie
Les plus utilisés sont l'ibuprofène, le kétoprofène (Ketum®), le diclofénac (Voltarène®) et le naproxène (Antalnox®)
- Glucocorticoïdes : prednisone (Cortancyl®), prednisolone (Solupred®)
- Antalgiques comme le paracétamol, la codéine et le tramadol sont aussi régulièrement utilisés dans cet usage (les paliers 2 souvent en post opératoire ou traumatologie)
- Décontractants musculaires comme le thiocolchicoside (Miorel®) et le méthocarbamol (Lumirelax®)
- Orthèses

4) Facteurs de risques et règles hygiéno-diététiques

Les facteurs de risques des douleurs musculosquelettiques sont (141,144):

- Pour l'arthrose : l'âge, l'excès de pression sur les articulations (surpoids, port fréquent de charges lourdes, activité physique trop intense ou mal contrôlée) ; les maladies métaboliques (hypertension, diabète, dyslipidémies, obésité), les maladies osseuses ou autres affections articulaires (séquelle de traumatismes, dysplasie de la hanche, etc.) et la génétique.

NB : L'arthrose n'est pas héréditaire, les antécédents familiaux représentent un facteur de risque. En revanche il existe des maladies génétiques comme la chondrodysplasie qui peuvent provoquer une arthrose généralisée.

- Pour les douleurs musculaires : les efforts physiques trop intenses ou prolongés, les faux mouvements, l'âge, la condition physique.

Il existe plusieurs conseils et règles hygiéno-diététiques que l'on peut donner au patient pour améliorer ses symptômes au quotidien (141,144):

- Faire des étirements, des échauffements, et avoir une bonne hydratation
- Faire attention à sa posture : éviter de mettre trop de tension sur la colonne en se tenant bien droit (tête, nuque et dos) surtout quand on reste assis longtemps (que ce soit sur une chaise de bureau mais aussi au volant, bien s'asseoir est primordial)
- Faire attention en portant des charges lourdes : éviter les torsions et ne pas plier la colonne pour soulever des charges, il faut porter avec tout son corps (on s'accroupit sur ses jambes en gardant le dos bien droit et on se relève en poussant avec les quadriceps et les fessiers)
- Le sommeil est très important ainsi que le choix de sa literie pour maintenir toujours une bonne position même durant la nuit.
- Les chaussures peuvent aussi avoir un impact, toujours veiller à avoir de bonnes semelles (port de semelles orthopédiques en cas d'arthrose du genou)
- L'utilisation de cannes en cas de poussée d'arthrose peut aider à soulager l'articulation.
- Adapter son environnement à son état de santé : réorganiser son domicile pour avoir l'essentiel à portée de mains sans trop d'effort et éviter les situations à

risques (ex : monter sur un escabeau pour chercher un ustensile), mettre des rampes dans les escaliers/toilettes/salle de bain pour s'aider, *etc.*

- Faire de l'activité physique voire du sport régulièrement : se muscler prévient des douleurs (attention en cas de crises douloureuses aiguës d'arthrose, il faut mettre l'articulation au repos. Durant la phase chronique il faut garder une activité physique)
- Une perte de poids pour soulager le corps et les articulations
- Ne pas faire d'efforts trop intenses, ni trop répétitifs
- Ne pas hésiter à consulter des professionnels : kinésithérapeute, ergothérapeute pour des rééducations.

En plus de ces règles hygiéno-diététiques, en cas de blessure et/ou de douleurs, on peut réussir à diminuer la douleur par quelques gestes :

- Du froid pour calmer une douleur articulaire et/ou du chaud pour soulager/détendre les muscles. Le chaud a une action myorelaxante sur les fibres musculaires. Par ailleurs, des cataplasmes d'argiles auraient une action de restitution mécanique de la chaleur, ce qui permettrait de soulager les douleurs
- Une hydratation soutenue
- De la contention si besoin
- La surélévation du muscle
- Du repos sans pour autant une immobilisation complète car la perte musculaire est contre-productive
- Une consommation d'aliments riches en calcium, potassium et magnésium diminuerait les douleurs musculaires. Le magnésium est un cofacteur très important dans les muscles : il permet la relaxation directe des muscles lisses et la régulation du calcium (impliqué dans les contractions musculaires) mais les études sont contradictoires sur le réel intérêt du magnésium dans les douleurs musculaires (146)

Certains médicaments peuvent favoriser la survenue de tendinopathie comme les fluoroquinolones, ou de douleurs musculaires comme les statines/fibrates.(33)

5) Les plantes à action locale

Dans cette partie, les plantes à usage local souvent retrouvées dans les formulations de spécialités pouvant soulager les douleurs musculaires et articulaires seront abordées : *Calendula*, *Arnica*, piment

a) Le souci des jardins (*Calendula officinalis*)



Figure 48 : *Calendula officinalis* (50)

Le calendula (Figure 48) ou souci des jardins est une plante annuelle de la famille des Asteraceae, son nom vient du latin *calendes* signifiant « premier jour de chaque mois », faisant référence au fait qu'une espèce différente du genre *Calendula* fleurit chaque début de mois.(147)

La variété *officinalis* fleurit les premiers jours du printemps et celle-ci peut durer toute l'année. Elle est originaire du bassin méditerranéen, il n'est pas rare de la retrouver dans les jardins sans l'avoir plantée car elle se dissémine très facilement par le vent. Ce sont les capitules (fleurs sans pédoncules regroupées sur un réceptacle) qui sont utilisés dans le calendula.

Les propriétés du Calendula sont multiples : antibactérienne, anti-inflammatoire local et cicatrisante, venant sûrement des terpènes. On retrouve des effets similaires à l'indométacine.(148)

NB : Le calendula aurait aussi un effet de guérison des brûlures cutanées provoquées par les radiothérapies(149) et une action sur les mucites chimio-induites. (150)

Les métabolites secondaires décrits sont (147): amyrine, arnidiol, faradiol, ursadiol, calenduladiol, héliantriol, (terpènes); bidesmoside, saponoside, quercetol, isorhamnétol (flavonoïdes) ; carotène ; xanthophylle.

La toxicité est strictement associée à une utilisation stricte en systémique, avec une DL50 de 10 mg/kg provoquant altération hépatique et génotoxicité.

On contre indique son utilisation en cas d'allergie aux Asteraceae (risques de dermatites). A part cela, en local, elle ne possède pas d'effets indésirables. (147)

On l'utilisera plutôt contre les douleurs liées à un choc (écorchures, contusion), les brûlures telles que les coups de soleil, ou pour la cicatrisation des petites plaies (exemples d'emplois : une compresse imbibée d'une infusion de souci appliquée 30-60 min sur la peau pour les plaies ; bain de bouche pour les mucites). On ne le retiendra pas dans l'usage douleurs articulaires et musculaires chroniques.

*NB : Le plantain (*Plantago lanceolata*) peut aussi être utilisé dans le cadre d'inflammations cutanées (piqûres d'insectes, coupures, éraflures, brûlures), en effet il inhibe l'activité de COX2.(151)*

b) L'arnica (*Arnica montana*)



Figure 49 : *Arnica montana* (54)

b.1) La plante et ses usages traditionnels

L'arnica (Figure 49) est une plante herbacée vivace rhizomateuse de la famille des Asteraceae que l'on retrouve dans toutes les régions montagneuses européennes. Malheureusement sa culture est difficile alors que la demande est croissante. Il faut énormément de capitules pour réaliser des préparations à base d'arnica, ce qui menace l'espèce à l'état sauvage. Elle est traditionnellement utilisée en cas de coups et brûlures (contusions, ecchymose, entorses, foulures, meurtrissures, érythèmes fessiers, coup de soleil, brûlures superficielles). L'arnica est inscrit à la pharmacopée.(152)

b.2) Composition

Le métabolite secondaire principal de l'arnica, issu de ses fleurs, est une lactone sesquiterpénique : l'hélénaline. On retrouve aussi la 11 α ,13-dihydrohélénaline et le chamissonolide.(38)

L'arnica possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, antibactériennes, antifongiques, antioxydantes, veinotonique, antiagrégant plaquettaire, anti-arthrosique et immunomodulatrices.(152)

b.3) Mécanismes d'action

Les lactones sesquiterpéniques (tels que l'hélénaline), que l'arnica contient, sont à l'origine de plusieurs actions(153) :

- Anti-inflammatoire par un puissant effet inhibiteur de NF-kB, de la phospholipase A et des COX. Les sesquiterpènes provoquent l'inhibition de la migration des PN et de la rupture des membranes lysosomiales, ce qui diminue leurs migrations et l'inflammation
- Anti ecchymotique par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire
- Anti-oxydant par l'inhibition d'enzymes impliquées dans la production de radicaux libre

b.4) Les études cliniques

Il y a beaucoup d'études impliquant l'utilisation d'arnica en crème, en gel ou encore teinture mère. Une méta analyse de 24 études différentes a conclu que l'arnica provoquerait une diminution de la douleur et des rigidités musculaires pour des patients atteints d'arthrite et d'arthrose. Malheureusement les études ne sont pas assez fiables en général (études homéopathiques non exploitables, pas de double aveugle, effectifs faibles). Et les études qui le sont, tendent à dire que l'efficacité par rapport au placebo n'est pas significative.(152).

Une étude en double aveugle avec suffisamment de puissance serait nécessaire pour trancher sur l'Arnica.

b.5) Les données de sécurité

La DL50 d'hénalanine est située entre 80 et 150 mg/kg. Pour une teinture mère à 30% d'arnica, la DL50 est de 37 mL/kg. (154)

L'arnica ne possède que très peu d'effets indésirables par voie cutanée, il faudra cependant faire attention car elle fait partie des astéracées allergisantes. Il ne faut jamais l'appliquer sur une plaie ouverte, il y a un risque de dermatite œdémateuse. Un usage prolongé peut provoquer un eczéma et à hautes concentrations des vésicules voire une nécrose cutanée. En revanche en voie systémique les effets indésirables sont plus conséquents, avec des vomissements, des troubles respiratoires et cardiaques, des expectorations sanglantes et des troubles cérébraux. (38,154)

On préférera l'usage externe de l'arnica et si possible de courte durée, ce qui en fait un mauvais candidat pour les douleurs d'arthrose chronique mais un candidat potentiel pour les crises aiguës d'arthrose, en cas de traumatismes ou de douleurs musculaires.

c) Le piment

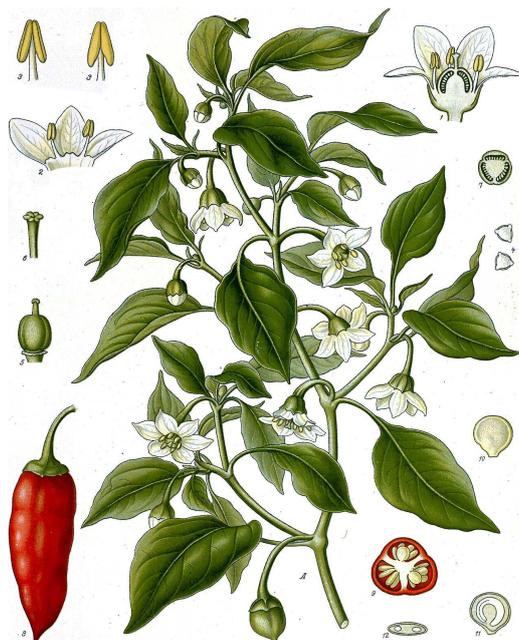


Figure 50 : *Capsicum annuum* (55)

c.1) La plante et ses usages traditionnels

Le piment (Figure 50) est une plante du genre *Capsicum* de la famille des *Solanaceae*. C'est une plante que l'on utilise comme épice dans beaucoup de pays pour son effet piquant, traditionnellement utilisée pour ses effets digestifs et laxatifs. On utilise le fruit et les graines qu'il contient en thérapeutique. Au contact des muqueuses, il induit une forte salivation et augmente le péristaltisme. Il est aussi utilisé dans les pays chauds car il induit la transpiration et donc le rafraîchissement de la peau.(155)

c.2) Composition et usages biologiques

Les métabolites principaux sont la capsaïcine. Un autre métabolite suscite aussi l'intérêt : la résinifératoxine (156,157)

En local, il peut être utilisé pour les algies neurogènes (prurit des diabétiques, névralgies du trijumeau et post-herpétique) et les manifestations articulaires douloureuses mineures.(155)

c.3) Mécanisme d'action

La capsaïcine induit la dégénérescence sélective de neurones sensoriels afférents amyéliniques primaires. Il induit la libération de la substance P et inhibe sa recapture, soit une déplétion complète. D'où la sensation de brûlure aboutissant à une anesthésie par inhibition de transmission par les fibres C.(155)

La résinifératoxine aurait une action sur les récepteurs aux vanilloïdes (TRPV1) en les désensibilisant. Ce qui provoque une forte sensation de brûlure puis une désensibilisation et une anesthésie.(156)

c.4) Les études cliniques

Une revue, portant sur 114 études réalisées entre 2004 et 2016 sur les propriétés du piment, a montré de fortes limites liées à un problème de la réalisation des études en aveugle, ce qui mitige la pertinence des résultats. Les études utilisaient des gels de capsaïcine dosés à 0,0025 ; 0,0050 ou 0,0075% avec des applications d'une à cinq fois par jour (Tableau 11). Les gels (versus placebo) ont montré une supériorité significative de l'ordre de 50% en moyenne sur la réduction des douleurs. Les effets indésirables étaient principalement des sensations de brûlures bénignes. Certaines études ont avancé le fait que la capsaïcine entraînerait une destruction nerveuse sensitive ce qui contribuerait à l'effet analgésique ; mais ces mêmes études montrent un aspect résolutif complet après 6 semaines sans traitement.

Globalement la capsaïcine topique a un bon profil d'innocuité et une bonne efficacité pour réduire la douleur arthrosique de la main, du genou, de la hanche ou de l'épaule, de plus le risque d'interactions médicamenteuses est fortement réduit de par son utilisation locale.(157)

Tableau 11 : Exemple d'articles (revues) utilisés dans la rédaction de la revue systématique (157)

Table 1
Systematic reviews.

Reference	Included studies	Results/conclusions	Level of evidence (SORT) ¹⁷
Cameron M et al., 2009 ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> - 5 RCTs (n = 456) - Intervention: topical capsaicin (0.025% or 0.075%), 4 times daily, versus placebo - Follow-up: 3–4 weeks - Endpoint: assessment of pain (most by visual analogue scale – VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Topical capsaicin, applied 4 times daily over 3–4 weeks significantly reduced the OA pain of the hand, knee or multiple joints and was superior to placebo - Blinding was compromised by the local burning sensation associated with topical capsaicin 	2
De Silva V et al., 2011 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> - 5 RCTs (n = 427) - Intervention: topical capsaicin (0.015%, 0.025% or 0.075%), once daily or 4 times daily, versus placebo - Follow-up: 4–12 weeks - Endpoint: assessment of pain 	<ul style="list-style-type: none"> - Topical capsaicin was significantly more effective than placebo in improving hand and knee OA pain - Redness and local burning sensation were the most frequently reported side effects in the capsaicin group 	2
Laslett LL et al., 2014 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> - 5 RCTs and 1 case-crossover trial (n = 1162) - Intervention: topical capsaicin (0.025% or 0.075%), 4 times daily, versus placebo - Follow-up: 4–12 weeks - Endpoint: assessment of pain (most by visual analogue scale – VAS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Topical capsaicin had a moderate efficacy in reducing pain intensity of OA of hand, knee or several joints, compared to placebo - Mild localized burning was the most frequently reported adverse event, but the incidence decreased with continued use 	2

OA: osteoarthritis; RCTs: randomized controlled trials.

Par ailleurs, deux études de phase 3 sont actuellement conduites pour évaluer l'intérêt d'un analogue de la capsaïcine, la résinifératoxine(141).

c.5) Les données de sécurité

Le piment entraîne souvent des sensations de brûlure, des dermatites (en voie externe) et provoque des RGO, des irritations du tube digestif, une sensation générale de chaleur et de brûlure. Son usage est déconseillé chez les personnes ayant des sensibilités digestives et chez les patients souffrant de goutte et d'hémorroïdes car cela peut être un facteur aggravant. Il faut donc l'utiliser avec précaution et à très faible dosage.(155)

La capsaïcine a une DL50 située entre 60 et 190 mg/kg et la résinifératoxine a une DL50 de 148 mg/kg. (158)

Les études ne tranchent pas sur une véritable efficacité de l'arnica et du calendula, on sait que leurs usages ne doivent pas être prolongés non plus. Le piment est à retenir, il a un « usage bien établi » (selon l'HMPC*) dans le traitement de douleurs musculaires, notamment lombalgies. Son innocuité à long terme est plutôt bonne, de plus il fait l'objet de recherches sur des dérivés de sa molécule principale.

6) Les plantes à action systémique

On verra les plantes à usage systémique comme le cassis et l'harpagophytum que l'on retrouve dans la plupart des spécialités contre l'arthrose. Le CBD est une molécule qui sera abordée dans la prise en charge de douleurs car elle suscite de l'intérêt. En effet l'émergence des études sur ses différentes propriétés m'ont mené à la citer de nouveau dans cette indication.

La prêle des champs n'est pas abordée car les études concernant son efficacité dans l'arthrose ne sont pas nombreuses. Pour l'instant elle est essentiellement proposée comme diurétique et dans l'ostéoporose comme source de silice, pour stimuler la formation de collagène et la reminéralisation osseuse.(159)

Des études montrent que la prêle aurait des effets anti-inflammatoires par une action immunomodulatrice sans apoptose des cellules immunitaires(160), ce qui pourra peut-être, être mis à profit dans l'arthrose.

a) L'harpagophytum

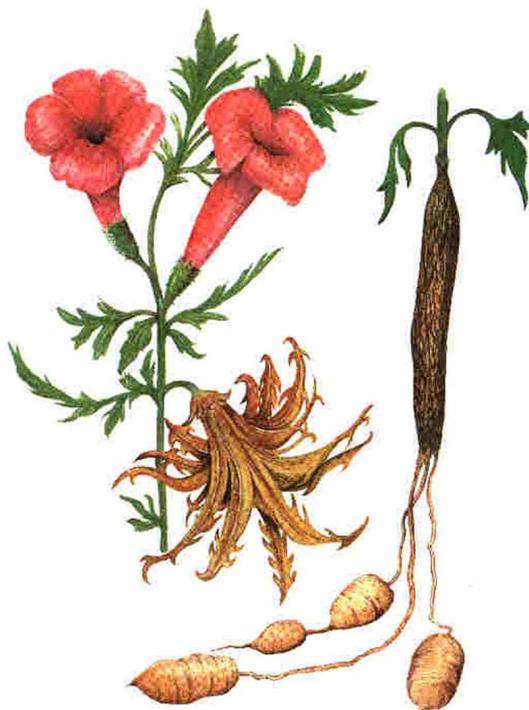


Figure 51 : Harpagophytum (50)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

L'harpagophytum (Figure 51) ou griffe du diable, est une plante herbacée vivace originaire d'Afrique australe et principalement de Namibie, de la famille des Pedaliaceae. Son nom vient de sa forme en crochet (du grec *harpagos* = crochet/grappin). Il a la particularité de pousser dans des milieux très pauvres en activité humaine. Son usage remonte au 3^{ème} siècle avant J.C par les tribus indigènes en Afrique australe comme anti-inflammatoire. Les premières traces de son utilisation en Europe remontent à 1953 (161). On utilise les racines d'harpagophytum en thérapeutique.

Malheureusement la plante est menacée d'extinction en milieu sauvage selon l'OMS à cause d'une surexploitation, une donnée à prendre en compte. (162)

a.2) Composition et usages biologiques

Les métabolites secondaires principaux sont les iridoïdes (monoterpènes) qu'il contient : harpagoside, procumbide. Et les flavonoïdes comme le kaempférol et la lutéoline, et d'autres terpènes.(38,161)

On lui donne des applications comme anti-inflammatoire, chondroprotecteur, anti-oxydant, stimulant de l'appétit et de la digestion. On lui décrit aussi des propriétés analgésiques mais sans pouvoir expliquer le mécanisme d'action : on pense que c'est en relation avec ses propriétés anti-inflammatoires.(161)

a.3) Mécanisme d'action supposé

Des pistes de mécanismes d'actions de l'harpagophytum existent (163):

- Ses effets chondroprotecteurs viendraient du fait qu'il inhibe des enzymes responsables de la dégradation du cartilage : les métalloprotéases matricielles, les élastases, et les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6)(164)
- Le mécanisme anti-inflammatoire n'est pas encore bien élucidé mais des études ont démontré que l'harpagophytum entraînait une inhibition de NF-KB, COX, LOX, de la synthèse des leucotriènes et du thromboxane, ainsi qu'une inhibition de la production de NO.

a.4) Les études cliniques

Une revue de 2006 a fait une méta analyse de 14 différentes études sur l'usage de l'harpagophytum dans l'arthrose : 8 observationnelles, 2 essais comparatifs (1 ouvert, 1 randomisé) et 4 essais contrôlés randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo pour évaluer l'efficacité. La revue a conclu que la qualité méthodologique était médiocre et nécessitait un essai définitif de haute qualité avec un effectif puissant pour confirmer les qualités de l'harpagophytum. Néanmoins les données qui ressortent des études de meilleures qualités suggèrent que l'harpagophytum semble efficace dans la réduction de la douleur et semble être associé à un risque mineur par rapport aux AINS.(165)

Une étude 2007 réalisée par l'université Queen Elisabeth, a étudié les effets sur l'arthrose d'un comprimé d'extrait sec de racine d'harpagophytum dosé à 480 mg (2 prises par jour matin et soir pendant le repas) sur 259 patients pendant 8 semaines, évalués par le score WOMAC, un questionnaire permettant de mesurer avec quelques questions la sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs.

Celle-ci a montré une amélioration significative de la qualité de vie avec une diminution globale des douleurs (aux mains, aux poignets, aux coudes, aux épaules, à la hanche, aux genoux et au dos), de la raideur, et une amélioration fonctionnelle. De plus 60% des participants ont diminué voire complètement arrêté la prise d'analgésique et anti-inflammatoire concomitante vers la fin de l'étude.(166)

Une étude de 2003 a testé un extrait aqueux de griffe du diable dans le traitement de patients (n=75) atteints d'arthrose du genou. L'extrait était dosé à 2400 mg par jour, ce qui correspond à 50 mg d'harpagoside, sur une durée de 12 semaines. Les résultats étaient évalués par le score WOMAC (Annexe 1) et l'échelle de douleur EVA (= VAS = Visual Analog Scale).

Après les 12 semaines de traitement une baisse respective de 22,9% et de 24,5% des 2 scores par rapport au début de l'étude a été constatée (Tableau 12 - Table 4 et 5), avec une amélioration de 35% de la mobilité (Tableau 12 - Table 3). Le tout avec une très bonne tolérance : seules 2 personnes ont souffert de dyspepsies et une de perte

d'appétit. Une autre personne a décrit des attaques de paniques sans que cela puisse être relié à la consommation de racine d'harpagophytum. (167)

Table 3. Assessment of clinical findings (mean) by physicians during study (Score: 4-point-scale with 0 = 'not at all' up to 3 = 'severe')

	Baseline	Week 6 absolute value (% change)	Week 12 absolute value (% change)
Pain on palpation	1.45	1.05 (-27.6%)	0.79 (-45.5%)
Limitation of mobility	2.03	1.62 (-20.2%)	1.32 (-35%)
Joint crepitus	1.3	1.13 (-13.1%)	0.97 (-25.4%)
Swelling	0.92	0.58 (-37%)	0.39 (-57.6%)
Redness	0.25	0.13 (-48%)	0.03 (-88%)
General condition	1.94	1.47 (-24.3%)	1.06 (-45.3%)

Table 4. Pain assessments by patients by 10 cm VAS scale (mean)

	Baseline	Week 6 absolute value (% change)	Week 12 absolute value (% change)
Actual pain (cm)	5.90	4.95 (-16.1%)	4.38 (-25.8%)
Worst pain in the preceeding 2 weeks (cm)	7.53	6.42 (-14.7%)	5.83 (-22.6%)
Average pain in the preceeding 2 weeks (cm)	5.95	4.86 (-18.3%)	4.45 (-25.2%)
Total pain index	6.48	5.41 (-16.5%)	4.89 (-24.5%)

Table 5. Assessment of WOMAC osteoarthritis index (mean; 10-point Likert scale) by all patients

	Baseline	Week 6 absolute value (% change)	Week 12 absolute value (% change)
WOMAC pain	4.65	3.88 (-16.6)	3.31 (-27.3)
WOMAC stiffness	4.67	3.92 (-16)	3.50 (-25)
WOMAC function	5.00	4.24 (-15.2)	3.67 (-26.6)
WOMAC total score	4.77	4.03 (-15.5)	3.51 (-26.4)

Tableau 12 : Évaluation des douleurs d'arthrose et la qualité de vie avant et après le traitement (évalué via la score WOMAC et EVA)(167)

a.5) Les données de sécurité

L'harpagophytum peut engendrer de l'acidité gastrique, des RGO, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, des maux de tête, des vertiges, de l'hypotension, des hypoglycémies. Il est chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) et inotrope positif (augmentation de la contractibilité)(169). Son usage est déconseillé chez les enfants, pendant la grossesse, l'allaitement, en cas de pathologie biliaire, de RGO, d'antécédents d'ulcère gastrique, d'articulations montrant des signes de douleurs de rougeurs ou de fièvre, de pathologies cardiovasculaires (risque d'HTA). Les ulcères et l'hypersensibilité sont des contre-indications.

Il existe des interactions médicamenteuses avec des anticoagulants type coumarine, des inhibiteurs de la pompe à proton et des antidiabétiques oraux.

Une DL50 pour la racine d'harpagophytum a été déterminée à 13,5 g/kg(170), pour les extraits aqueux, méthanoliques une DL50 de 4,6 g/kg. La DL50 de l'harpagoside pure est de 1g/kg. Une diminution de l'activité musculaire est observée dès 1 à 3g/kg de racine.

On voit un profil de sécurité assez bon. Une étude sur l'utilisation pendant 1 an d'un extrait sec de racine d'harpagophytum dosé à 400 mg n'a montré aucune toxicité et très peu d'effets secondaires, seulement 3 personnes sur 53 ont eu des effets mineurs.(168)

L'EMA reconnaît l'usage traditionnel de l'harpagophytum « pour soulager les douleurs articulaires mineures, ainsi que les ballonnements, les flatulences et la perte d'appétit temporaire » pour une durée maximale de 4 semaines. L'OMS rajoute l'usage traditionnel dans la perte d'appétit, les troubles digestifs et les tendinites(171)

b) Le cassis



Figure 52 : Feuilles et fruits de cassis(172)

b.1) La plante et ses usages traditionnels

Le cassis (Figure 52) est le fruit d'un arbuste de la famille des *Grossulariaceae*, le cassissier. Originaire d'Europe du Nord-Est et d'Asie, il pousse plutôt dans des environnements montagneux et des climats froids. (38) En phytothérapie, on utilise les fruits et les feuilles du cassissier. Les bourgeons sont aussi utilisés en gemmothérapie.

b.2) Composition et activités biologiques

Les applications décrites du cassis sont : anti-allergique, anti-hypertenseur, anti-inflammatoire, analgésique, diurétique et antioxydant. (173)

Les métabolites secondaires que l'on retrouve dans le cassissier varient un peu en fonction de la partie mais globalement les compositions sont similaires.(173)

- Dans le fruit : des flavonoïdes (kaempférol, quercétol, myricétol, rutoside); des anthocyanosides (pelargonidine, cyanidine, péonidine, delphinidine, pétunidine).
- Dans la feuille : prodelphinidine (tanin condensé composé de gallocatéchines, un antioxydant que l'on retrouve dans le thé vert), pelargonidine, sakuranétine, et les mêmes flavonoïdes que dans le fruit, les mêmes anthocyanosides que dans les plantes mais de manière moins abondante.

b.3) Mécanisme d'action

Le cassis possède plusieurs mécanismes d'action : l'inhibition de l'infiltration cellulaire via la diminution de l'expression des intégrines, une diminution des NOX et une inhibition sélective de COX2. Avec potentiellement une stimulation de la production de collagène.(174,175)

b.4) Les études cliniques

- Une étude de 1989 a comparé l'effet d'un extrait hydroalcoolique de feuille de cassis à 10ml/kg à deux AINS : l'indométacine (1,66 mg/kg) et l'acide niflumique (12,5 mg/kg). L'expérience était portée sur la diminution d'un œdème à la patte

engendrée par l'injection de carraghénanes chez la souris. L'effet des 3 produits testés a été évalué par la posologie entraînant une diminution de l'œdème de moitié (= DE50) (Tableau 13).

Tableau 13 : Diminution en pourcentage de l'œdème de la pâte d'une souris induit par injection de carraghénanes après traitement témoin au sérum physiologique et éthanol et traitement test avec différents dosages d'indométacine, acide niflumique et extrait de cassis(176)

Treatment (oral dosage)	Mean volume ± S.D. (ml)			Oedema reduction (%)
	Inflamated paw	Control paw	Oedema produced	
Physiological saline 10 ml/kg	3.15 ± 0.73	1.55 ± 0.08	1.60 ± 0.68	—
Ethanol 14% 10 ml/kg	3.16 ± 0.70	1.56 ± 0.07	1.60 ± 0.68	—
Black currant 0.33 ml/kg	2.69 ± 0.50	1.56 ± 0.59	0.12 ± 0.48	29.9
1 ml/kg	2.48 ± 0.20	1.56 ± 0.05	0.92 ± 0.20	42.5
10 ml/kg	2.42 ± 0.28	1.56 ± 0.07	0.87 ± 0.23	46.0
Indomethacin 1.66 mg/kg	2.40 ± 0.36	1.57 ± 0.12	0.83 ± 0.30	48.5
Niflumic acid 12.5 mg/kg	2.23 ± 0.48	1.48 ± 0.10	0.76 ± 0.40	52.9

En extrapolant à l'échelle humaine, les posologies étaient équivalentes à 20 ml/kg pour le cassis, 100 mg/j pour l'indométacine et 750 mg/j pour l'acide niflumique.

De plus aucune toxicité n'a été détectée pour l'extrait de cassis à un dosage de 2g/kg pendant 21 jours.(176)

- Une étude de 2002 a étudié l'effet du métabolite secondaire majeur des feuilles de cassis la prodelphinidine sur des chondrocytes. Le tanin a été extrait à l'acétone par broyage des feuilles puis l'acétone a été éliminé sous vide pour obtenir une solution aqueuse ensuite lyophilisée. Les tests ont été réalisés sur une culture de chondrocytes humains (avec adjonction de stimuli : acide arachidonique, enzyme COX issue de placenta de mouton). Des doses de 1, 10 et 100 µg/ml de dimères et trimères de gallocatéchines ont été testées. Les résultats ont montré son action sur la stimulation de production de protéoglycanes et collagènes de types 2 par les chondrocytes, et une diminution de la production de prostaglandines par inhibition sélective de COX2 (174)

b.5) Les données de sécurité

Aucune toxicité du cassis n'est connue à ce jour, ni d'effets indésirables particuliers hormis des troubles digestifs en cas de surconsommation. Il n'y a pas de DL50 pour le cassis mais une étude a montré la non toxicité d'extraits lyophilisés de cassis dosés à 1,34 g/kg/j pendant 28 jours et de 2g/kg/j pendant 21 jours.(176) Il n'y a pas à ce jour de preuve de toxicité doses dépendantes du cassis.

Le cassis est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, et dans les pathologies où un apport hydrique réduit est recommandé (ex : insuffisances cardiaques ou rénales sévères). Il y a une précaution d'emploi chez les femmes enceintes et allaitantes, et chez les personnes ayant des troubles cardiaques et des insuffisances rénales.

Il possède une interaction avec les médicaments diurétiques (effet corticoïde like).

Le cassis peut être consommé sous différentes formes : teinture mère (extrait hydroalcoolique), bourgeons en macérat glyciné, infusion ou directement les fruits.

L'« usage traditionnel des feuilles et des baies de cassis » est reconnu par l'EMA pour « soulager les douleurs articulaires mineures et pour augmenter la quantité d'urines en traitement complémentaire des infections urinaires ». Ceci pour une durée de 4 semaines maximum.(177)

c) Le CBD

Il est aussi possible de citer le CBD dans la prise en charge des douleurs articulaires et musculaires de par ses effets anti-inflammatoires et myorelaxants.

Plusieurs études émergent et tendent à confirmer ou non la place que pourrait avoir le CBD dans la prise en charge de ces douleurs :

- Une étude a utilisé le CBD en prophylaxie au premier stade de l'arthrose. Elle a montré qu'il réduisait les douleurs articulaires et était neuroprotecteur en inhibant la démyélinisation du nerf saphène.(178)
- Une étude sur l'arthrose canine suggère qu'une huile de CBD à 2 mg/kg 2 fois par jour diminue les douleurs, augmente le confort et l'activité chez les chiens souffrant d'arthrose mais sans modification de la capacité portante(179).
- Une étude sur 320 personnes testant un gel de CBD décrit une action chondroprotectrice sur les articulations en inhibant les métalloprotéases.(180)

- Une étude sur les douleurs sur l'arthrose des mains a testé des doses de CBD de 20 à 30 mg en double aveugle contre un placebo pendant 12 semaines sans effet significatif(181)

L'usage du CBD manque encore de preuves scientifiques solides pour s'imposer dans la prise en charge des douleurs musculosquelettiques mais est prometteur. Cependant un bémol subsiste quant aux potentiels effets inducteurs/inhibiteurs enzymatiques à long terme, ce qui peut devenir problématique chez les patients ayant des traitements chroniques.

7) Mise en garde sur la gaulthérie

La gaulthérie (*Gaultheria procumbens*) est une plante dont l'huile essentielle, extraite de ses feuilles, revient beaucoup dans la prise en charge des douleurs musculosquelettiques. Elle n'est pas abordée ici volontairement car son action vient principalement de sa richesse en salicylés (presque 99% de sa composition est du salicylate de méthyl) et donc partage le même mécanisme d'action que l'aspirine. Le salicylate de méthyl est métabolisé par des estérases en acide salicylique. De plus elle peut rapidement devenir toxique à faible dose : la DL50 est de 5g/Kg en application cutanée chez le lapin et de 0,580 g/Kg en voie orale chez la souris.(182,183)

Selon l'EMA, la dose létale pour un adulte est de 5ml, ce qui correspondrait à une dose de 6 à 7g d'aspirine (D'après le Bruneton (39) : 1mL de salicylate de méthyle équivaut à 1,2 à 1,4g d'aspirine). *NB : On estime qu'une goutte contient environ 35 à 40 mg de produit et que 1ml = environ 30 gouttes.*

Pour un enfant elle est entre 2 et 4 ml selon l'âge. (184) Un demi-flacon d'huile essentielle suffirait à tuer adulte et enfant.

Une intoxication sévère peut très vite survenir et se manifeste par des troubles digestifs, des troubles respiratoires (tachypnée, polypnée, alcalose respiratoire), une hyperthermie, hémolyse, une acidose métabolique, des troubles du SNC (confusion, agitation, coma) avec des possibles évolutions en arrêt cardiovasculaire et pulmonaire. Par ailleurs, l'HE de gaulthérie est aussi photosensibilisante et foetotoxique.(184)

De plus une utilisation prolongée, même sur des durées courtes comme une application cutanée sur une semaine, peut engendrer des signes d'intoxications à

l'aspirine (salicylisme) provoquant acouphènes, troubles de l'audition, asthénie, étourdissements, soif, dyspnée, vomissement, atteintes rénales et/ou osseuses.

Les personnes âgées y sont particulièrement sensibles, or ce sont eux qui sont principalement touchés par les douleurs d'arthroses.

Malgré tout, son utilisation peut être faite mais en respectant des précautions d'emploi :

- L'huile doit toujours être diluée pour que sa concentration ne dépasse pas 10%
- Un test cutané doit être effectué car elle suscite les mêmes problèmes d'allergie que l'aspirine
- La zone d'application ne doit jamais être étendue, la zone ne doit pas être lésée, pas plus de 5 jours en continu.
- Elle est contre indiquée chez les femmes enceintes/allaitantes, les moins de 12 ans, allergies aux salicylés, chez les personnes traitées par anticoagulant ou à risques hémorragiques (car inhibe l'agrégation plaquettaire)

Pour tout ceci la gaulthérie est un mauvais candidat en *Per os*, car on peut rapidement atteindre le seuil toxique. Mais son utilisation locale est possible sans trop de risque.

Les autres plantes montrent des bons profils de sécurité, ce qui permet de proposer ces thérapeutiques chez les patients qui le souhaiteraient en attendant des essais plus solides pour confirmer les vertus vantées pour ces plantes. Il existe une multitude de spécialités en officine vers lesquelles nous pouvons rediriger nos patients mais il est vrai que souvent les produits pour traiter l'arthrose sont onéreux.

En revanche, ce qui est envisageable à moindre coût sont les modifications que l'on peut apporter à son alimentation, que ce soit en termes de régime alimentaire ou d'adjonction d'épices régulièrement aux plats.

8) Les épices et les douleurs articulaires

a) Le curcuma



Figure 53 : *Curcuma longa* (51)

a.1) La plante et ses usages traditionnels

Le curcuma (Figure 53) est une plante herbacée rhizomateuse de la famille des Zingiberaceae. Elle est originaire d'Asie où elle est cultivée depuis l'Antiquité. On utilise historiquement son rhizome réduit en poudre comme épice (curcuma seul, curry, ras-el-hanout). Pour ceci le rhizome, de 3 espèces de curcuma, peut être utilisé : *Curcuma longa*, *Curcuma xanthorrhiza* et *Curcuma zedoaria*. Le curcuma est aussi utilisé comme excipient dans beaucoup de produits industriels comme pigment sous l'appellation E100. (185)

a.2) Les usages et propriétés biologiques

Les métabolites secondaires principaux des différentes variétés de curcuma sont :

- La curcumine et ses dérivés (desméthoxycurcumine, bidesméthoxycurcumine, dihydrocurcumine) ; ce sont des pigments polyphénoliques.

- Le curcuménol, la turmérone, l'alnustone, le curcuzédoalide ; des sesquiterpènes
- Le campesterol, un stéroïde

Le curcuma est décrit comme ayant des propriétés multiples telles que antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, immunomodulatrices, cicatrisantes, antifongiques, antibactériennes, antivirales, anti-VIH, antiparasitaires, antidiabétiques, neuroprotectrices, hépato-protectrices. (186)

A titre comparatif :

- Selon un rapport de l'ESCOP de 2009 une dose de 3 g/kg a présenté des propriétés anti-inflammatoires similaires à l'indométacine à la dose de 10 mg/kg.
- 200 mg/kg de curcuma administré par voie orale est comparable à l'oméprazole 30 mg/kg (Raghuvveer Gupta et al. 2004)

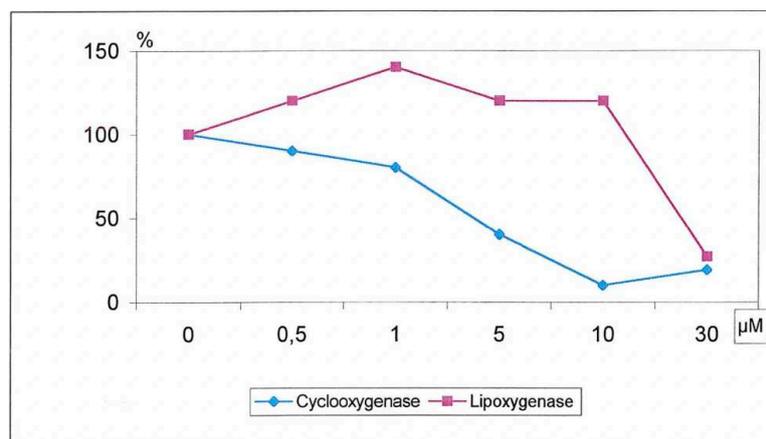


Figure 54 : Pourcentage d'inhibition de la curcumine sur les enzymes COX et LOX(187)

a.3) Les mécanismes d'actions

La curcumine inhibe l'oxyde nitrique synthase inductible et inhibe la COX 2 (Figure 54), la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9). Elle inhibe aussi la production de cytokines inflammatoires telles que IL6 IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, TNF- α et de certains facteurs de transcription tels que mTOR et NF-KB. Une diminution du recrutement leucocytaire par inhibition de la diapédèse en diminuant l'expression des intégrines

(ICAM) (Figure 56). Un effet analgésique du curcuménol a été décrit mais non en rapport avec les récepteurs opioïdes.

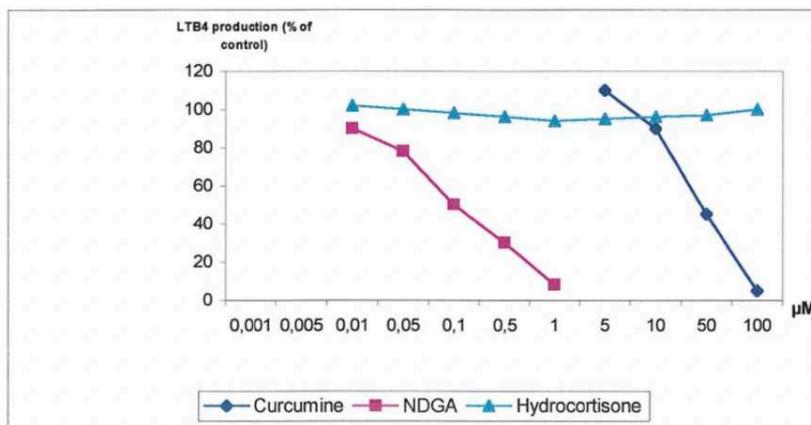


Figure 55 : Effet de la curcumine sur la production de lymphocytes TB4 en comparaison à l'hydrocortisone et l'acide nordihydroguaiarétique(187)

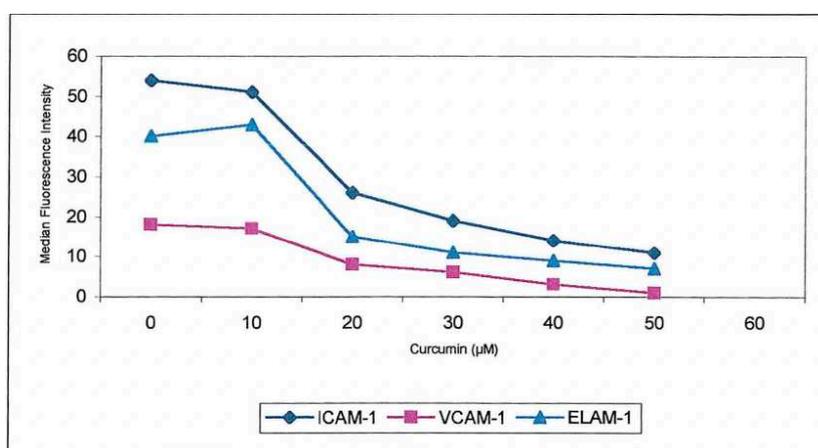


Figure 56 : Effet de la curcumine à différentes concentrations sur l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (187)

a.4) Les études sur la curcumine dans la prise en charge de l'arthrose

Il existe de nombreuses études qui mettent en avant l'efficacité de la curcumine dans les douleurs d'arthrose, notamment des études comparatives aux AINS :

- Une étude de 2014 a mis en comparaison le curcuma et l'ibuprofène dans la prise en charge des douleurs d'arthrose du genou, sur un effectif de 367 personnes. La douleur était calculée grâce au score WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), un questionnaire (voir Annexe 2) sur les douleurs, raideurs et conséquences dans la vie de tous les jours.

Un extrait de *Curcuma domestica* a été broyé puis une extraction à l'éthanol a permis d'éliminer l'oléorésine, afin d'obtenir un extrait avec une teneur entre 75% et 85% de curcuminoïdes (curcumine, déméthoxycurcumine et le bisdéméthoxycurcurime). L'étude a comparé pendant 4 semaines l'effet thérapeutique de 1500 mg/j d'extrait de curcuminoïdes de *Curcuma domestica* et de 1200 mg/j d'ibuprofène répartis en 3 prises quotidiennes. Le résultat a mis en évidence (Figure 57) la non infériorité du curcuma par rapport à l'ibuprofène avec un meilleur profil de tolérance (Figure 58) : moins de douleurs abdominales, de dyspepsies, de nausées, de diarrhées et d'œdèmes.(188)

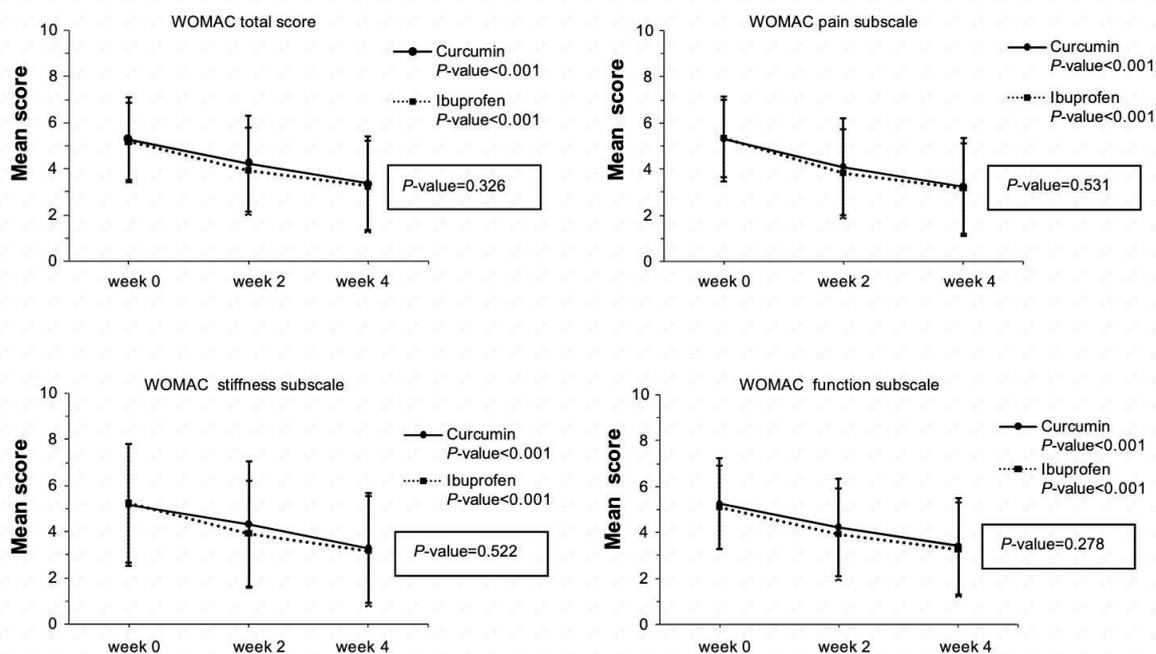


Figure 57 : Évolution sur 4 semaines du score WOMAC (douleur, raideur, fonctionnel) avec traitement à base d'extrait de *Curcuma domestica* et d'ibuprofène. (188)

Adverse events	Ibuprofen (n=182)	Curcuma domestica extracts (n=185)	P-value^a
Number of patients with AE	65 (35.7%)	55 (29.7%)	0.222
Number of events			
Abdominal pain/distension	33 (18.1%)	20 (10.8%)	0.046 ^b
Dyspepsia	29 (15.9%)	21 (11.4%)	0.201
Nausea	15 (8.2%)	9 (4.9%)	0.191
Loose stool	16 (8.8%)	22 (11.9%)	0.330
Melena	2 (1.1%)	-	0.245
Pitting edema	13 (7.1%)	7 (3.8%)	0.156

Notes: ^aChi-square test, Fisher's exact test; ^bstatistical significance.

Figure 58 : Comparaison des effets indésirables ressentis par les patients durant l'étude(188)

- Une étude thaïlandaise de 2012 sur 88 patients a comparé l'efficacité, sur 3 mois, de 75 mg de diclofénac contre 1000 mg/j de curcumine. L'efficacité a été évaluée via l'EVA et le questionnaire du KOOS (symptômes, raideur, douleur, qualité de vie, fonctionnelle, activité physique). Les résultats ont mis en évidence une non infériorité de la curcumine par rapport au diclofénac. (189)

a.5) Les données de sécurité du curcuma

Pour la curcumine en voie orale la DL50 est 2g/kg pour les souris et 3,5g/kg pour les rats. Les différents types d'extraits (aqueux, chloroformique, méthanolique) ont des DL50 situés entre 2g/kg et 5g/kg. Pour des dosages inférieurs à 2g/kg de curcumine, aucun effet organotoxique, génotoxique, reprotoxique, cancérigène n'a été rapporté. Le curcuma est considéré comme hépatoprotecteur, mais il y a eu des cas d'hépatites à haut dosage de curcumine, malheureusement le seuil toxique pour le foie n'a pas été déterminé, ni la durée maximale non toxique.(190)

Les effets indésirables vont du malaise à l'asthénie, des symptômes digestifs et des perturbations hépatiques. D'où le fait qu'il soit contre indiqué chez les personnes ayant des antécédents ou calculs biliaires/autres obstructions des canaux biliaires en cours. (190)

On suspecte que la curcumine aurait un effet inducteur sur le CYP3A4 ce qui expliquerait les interactions médicamenteuses qu'il aurait avec les anticoagulants

(warfarine, clopidogrel), les anticancéreux (vinblastine, tamoxifène, etc.), les immunosuppresseurs (évérolimus, tacrolimus) et autres médicaments à marge thérapeutique faible. (190)

En France la dose journalière autorisée est fixée à 3mg/kg/j de curcumine soit pour un adulte de 70kg, une dose max de 210mg/j. On estime la teneur en curcumine de 50 mg/g de curcuma. Selon l'EFSA, la population française a une consommation moyenne, hors compléments alimentaires, de 0,07 à 0,10 mg/kg pc/j (poids corporel par jour). Certaines personnes de par leurs habitudes alimentaires sont plus exposées et tournent autour de 0,45 mg/kg pc/j soit 15 % de la DJA.(191)

Toujours selon l'EFSA l'apport par complément alimentaire doit être inférieur à 85 % de la DJA pour éviter de dépasser cette dose.

Or la biodisponibilité du curcuma est très faible (de l'ordre de 1%), il est courant pour les industriels de rajouter des adjuvants tels que la pipérine* pour augmenter celle-ci : l'ANSES met donc en garde sur le risque de surdosage en curcumine associé à ces formules.

On peut donc utiliser le curcuma dans l'alimentation courante à condition de ne pas dépasser une dose entre 2-3g de curcuma par jour. Or un effet positif sur l'inflammation articulaire a été observé à partir d'une consommation de 1g de curcuma par jour. (190)

** : la pipérine augmente la biodisponibilité de la curcumine : en ratio 10 :1 la curcumine est 20 fois plus absorbée car la pipérine inhibe la glycoprotéine P.*

NB : une étude de 2019 a mis en avant une activité dans la migraine de la curcumine en synergie avec des omégas 3 et du Q10. Ils permettraient un effet neuroprotecteur en modulant l'inflammation et le stress oxydatif.(192)

b) Le poivre noir : *Piper nigrum*



Figure 59 : Planche de 1832 représentant un plant de poivre (54)

Le poivre noir (Figure 59) est une épice très largement utilisée dans le monde entier, connue pour son piquant dû à la pipérine. Il se présente sous formes de baies que l'on extrait d'une liane de la famille des Piperaceae : le poivrier. Dans l'antiquité elle était monnaie d'échange au même titre que l'or (38). Il s'est avéré que par la suite de nombreuses vertus lui ont été découvertes : immunomodulatrices, anti-oxydantes (réduisent les effets du stress oxydatif), hépato-protectrices, cardioprotectrices, antiasthmatiques, anticancérigènes, anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses, et antiparasitaires.(193)

Le mécanisme d'action anti-inflammatoire vient de la pipérine qui entraînerait une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6) et de l'expression des récepteurs TLR (toll like receptor) -2 et -4 dont l'activation induit la production de NO et de NF-KB. Elle entraîne aussi une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (194,195). Une action sur la diminution de la prolifération cellulaire par inhibition des voies JAK-STAT doses dépendantes aussi.

Une étude sur les chondrocytes a montré que la pipérine avait significativement réduit l'action pro-inflammatoire de l'IL-1 β et l'expression des enzymes MMP (enzyme

responsable du remodelage et dégradation tissulaire : dégrade les fibres de collagène, les protéoglycanes, la fibronectine, la laminine et l'élastine), iNOS et COX-2 dans les chondrocytes humains. (196)

Une étude sur des rats arthritiques a testé la pipérine (à 30 mg/kg) en comparaison avec l'indométhacine (3 mg/kg) sur une durée de 18 jours. Une réduction significative des œdèmes induits aux niveaux des pattes a été observée. On peut voir sur la figure 60, une diminution de l'hyperplasie des pattes (associée à une diminution de l'infiltration leucocytaire) chez les rats traités, confirmée par une analyse histologique des tissus. Ceci met en avant un effet sur les maladies articulaires.(197)

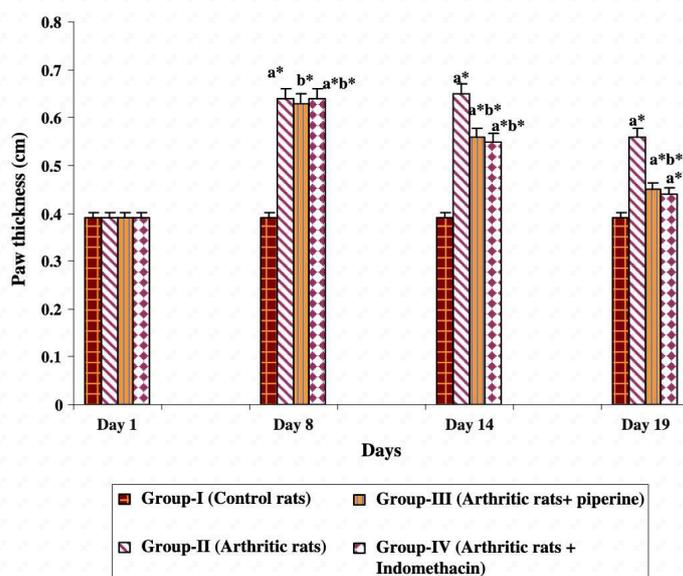


Figure 60 : Effet de la pipérine et de l'indométhacine sur un œdème induit des pattes de rats(197)

Malheureusement aucune étude n'a été réalisée sur les patients avec la pipérine seule, elle est exclusivement utilisée comme adjuvant pour une meilleure absorption de la curcumine. Il n'en reste pas moins que la pipérine fait figure de molécule intéressante.

c) Le gingembre

Le gingembre est une plante de la famille des Zingiberaceae. C'est le rhizome de cette plante qui est utilisé en tant qu'épice et pour ses vertus médicinales. Très connu pour ses fausses vertus aphrodisiaques, il possède néanmoins des propriétés anti-nauséuses, antiémétiques et contre les dyspepsies (mauvaise digestion,

ballonnement). Son action est étudiée dans la prise en charge des dysménorrhées, des douleurs musculosquelettiques et des migraines (action sur TRPV1) (198). En effet il aurait une action anti-inflammatoire grâce à ses composés actifs le gingérol et le diarylhépatanoïde : ils entraîneraient une inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine et des leucotriènes via l'inhibition de COX2 et LOX, ainsi qu'une action sur TNF-alpha (199).

Il possède relativement peu d'effets indésirables, à forte dose il peut causer des irritations du système digestif, des nausées, des gaz, des ballonnements et des diarrhées. La DL50 du gingembre en extrait sec est supérieure à 5g/kg ce qui le rend difficilement dangereux.

Les effets anti-inflammatoires ont été observés pour des doses 1 à 3g de gingembre moulu (10-15 mg de gingérol). (198)

Ce sont autant d'épices, faciles à rajouter dans des plats du quotidien et desquels on pourrait tirer quelques bénéfices sur l'inflammation. Bien sûr à condition de les aimer.

Mais plus globalement, peut-on diminuer la survenue des épisodes inflammatoires aigus et chroniques par l'alimentation ? L'alimentation comme premier médicament anti-inflammatoire ?

E) L'alimentation générale comme anti-inflammatoire

Des études sur différents régimes alimentaires ont mis en avant les vertus anti-inflammatoires de certaines habitudes de consommation.

Il en ressort certains régimes alimentaires : les régimes méditerranéen et Okinawa dont un point commun est une consommation accrue de fruits et légumes.

Tableau 14 : Comparaison des différents régimes alimentaire pro et anti-inflammatoire (200)

Diet	Standard American Diet	Mediterranean Diet	Okinawan Diet	Anti-Inflammatory Diet
Vegetables and fruits	Fewer vegetables	High consumption of vegetables and fruits	High consumption of vegetables: orange-yellow root vegetables, leafy green vegetables	High consumption of vegetables: large diversity, including variety of colors to increase phytonutrients
Protein source	Red meat	Fish	High consumption of legumes (soy)	Plant sources of protein: legumes, soy, nuts, and seeds
	Dairy	Legumes	Small to moderate amounts of fish	More fatty fish and some lean animal protein
		Nuts	Less meat	
Carbohydrates	Refined carbohydrates; high-fructose corn syrup and added sugar Fewer whole grains	Whole grains	Small amounts of rice and noodles Less sugar and fewer refined grains	Whole grains in small amounts, high fiber, reduced refined carbohydrates
Dairy	High-fat dairy sources	Low-fat dairy, such as yogurt	Less dairy	
Fats	Solid added fats, such as butter and sour cream	Olive oil as source of added fat	Lower fat overall	Olive oil for added fat source
Other features	Soda and added-sugar beverages	Moderate red wine intake	Moderate alcohol intake, green tea intake; broth-based soups	Spices: turmeric, garlic, ginger, and other anti-inflammatory herbs and spices
Cultural	Eating on the run, overeating	Highly social and connected eating experiences	Low caloric diet; highly ritualistic culture	Mindful eating approach; quality over quantity

Comme on peut le voir dans le tableau 14, une comparaison d'un régime alimentaire pro-inflammatoire (régime américain standard) et anti-inflammatoire a été faite. Globalement, on considère que les produits riches en acides gras saturés (viande rouge, produits laitiers, œufs, certaines huiles végétales comme celle d'arachide, de maïs, de palme), les produits ultratransformés (nombreux produits industriels), les aliments ayant un indice glycémique élevé (à base de sucres simples et raffinés comme les gâteaux, soda...), les aliments carbonisés (source d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) cancérigènes et pro-inflammatoires ex : acrylamide) et l'alcool, ont des effets pro-inflammatoires.

Parmi les aliments anti-inflammatoires, on retrouve : les fruits, les légumes, les épices, les protéines d'origine végétale (pois chiches, lentilles, haricots noirs), les oléagineux, les aliments riches en sucres complexes, les poissons, les huiles végétales riches en oméga 3.

Il est aussi primordial de respecter la balance oméga 3/oméga 6 : en effet le rapport devrait être 1/5 (une molécule d'oméga 3 pour 5 d'oméga 6) pour que les oméga 6 n'induisent une compétition excessive vis-à-vis des oméga 3. En France ce rapport est

plutôt de 1/10 voir 1/18 selon l'ANSES. Or un excès d'oméga 6 favoriserait l'obésité, l'insulinorésistance et les maladies inflammatoires.(201)

NB : On retrouve les oméga 3 dans les poissons, les algues, certaines huiles végétales (noix, lin, colza) et un peu dans les légumes.

On retrouve les oméga 6 dans la viande sous formes d'acides arachidoniques, et des huiles végétales (tournesol, maïs, soja).

Les fruits et les légumes riches en vitamines, minéraux et autres nutriments mais faibles en calories doivent occuper la première place dans l'alimentation : cette richesse en fibres induit un faible indice glycémique et leur richesse en anti-oxydants et polyphénols impliquent des vertus anti-inflammatoires très intéressantes, ce qui justifie qu'ils devraient représenter 2/3 des apports alimentaires.(200)

Il est aussi important de rappeler que les adipocytes, cellules composant le tissu adipeux sont des très gros producteurs de molécules pro-inflammatoires.(202)

Il est donc logique que tout ce qui favorise l'expansion de ce tissu, aura tendance à faire partie d'un régime pro-inflammatoire.

On ne peut donc qu'encourager nos patients à suivre ce genre de régime alimentaire anti-inflammatoire. Un outil très simple à disposition est le Programme National Nutrition Santé (PNNS), mis à disposition par l'état pour améliorer les habitudes alimentaires de tous.

Ainsi on peut penser que de simples gestes comme diminuer notre consommation de certains produits (viande rouge, sucres raffinés, graisses saturées), augmenter nos apports en fruits/légumes et pourquoi pas parsemer nos plats de quelques épices au quotidien, pourraient améliorer notre santé au long terme.

En l'appliquant à cette thèse :

- Au niveau de la santé bucco-dentaire, l'alimentation peut être un facteur important dans l'apparition des pathologies inflammatoires. Tant dans son impact sur le microbiote dentaire que sur les dents elles-mêmes.

Il est recommandé pour préserver une bonne santé bucco-dentaire, de consommer des glucides complexes plus riches en fibres tels que les céréales complètes, le riz complet plutôt que leurs homologues blancs (sucres plus vite absorbés). Les haricots et les légumineuses, les noix et les fruits et légumes

riches en fibres sont aussi recommandés. Les avantages pour la santé des graisses insaturées, des antioxydants, des vitamines B et de la vitamine D dans la parodontite sont documentés. En ce qui concerne les produits laitiers, la balance calcium/matières grasses ne permet pas une réponse tranchée en terme de santé bucco-dentaire.(203)

Il est conseillé l'éviction ou du moins la forte réduction du sucre raffiné et des boissons industrielles sucrées sous forme de sodas, jus, bonbons, chewing-gums. Les aliments acides sont aussi à éviter car ils participent à la déminéralisation de l'émail.

L'apport en glucides n'a pas été lié à la parodontite mais une étude a mis en avant une association inverse entre céréales entières et parodontite.(204)

- Au niveau gynécologique, une méta-analyse a retenu 38 études sur le sujet de l'impact de la nutrition sur les douleurs de dysménorrhées semble montrer que la consommation accrue de fruits et de légumes comme sources de vitamines et de minéraux, ainsi que de poisson, de lait et de produits laitiers avait un impact positif sur la réduction des douleurs menstruelles. Le jeûne et les régimes restrictifs pouvaient avoir l'effet inverse. Mais comme dit précédemment, il y a un manque de puissance et de cadre des études pour pouvoir affirmer avec certitudes ces données.(205)
- Au niveau de l'arthrose, une méta-analyse sur l'impact du régime méditerranéen sur les douleurs d'arthrose a été faite. Elle tend à montrer l'impact positif d'un régime alimentaire riche en fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, poissons, noix et graines et huile d'olive.

Des marqueurs d'inflammation ont été contrôlés comme témoins, une diminution significative de l'IL-1 alpha a été obtenue. Une diminution des douleurs (via calcul du score WOMAC) a aussi été obtenue. (206)

De plus, Il a été prouvé que l'obésité entraine une inflammation systémique de bas grade en lien avec la sécrétion par les adipocytes de cytokines pro-inflammatoires (adipokines). Cette inflammation de bas grade est un facteur qui contribue à la dégradation du cartilage et la dégénérescence articulaire. Une perte de poids permet donc une amélioration de l'arthrose.(207)

Un régime méditerranéen contribue à une perte de poids, une diminution des syndromes métaboliques et ainsi augmente la qualité de vie des patients souffrants d'arthroses.(206)

Le sujet manque encore d'études solides mais des débuts de preuves sont présents pour montrer l'impact positif que peut avoir l'alimentation dans l'inflammation et les douleurs qui peuvent en résulter.

F) Mise en garde sur certaines plantes

Les laboratoires prêtent souvent des vertus à certaines plantes sans avoir d'études ou de début de preuves solides. Il faut garder un esprit critique d'où l'intérêt de lire les études sur chaque plante avant de les utiliser.

1) Le griffonia

Une hypothèse de mécanisme d'action lui a été décrite : le tryptophane contenu dans le griffonia est un précurseur de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine), il augmenterait la synthèse de sérotonine et son relargage dans la synapse d'où son présumé effet antidépresseur et son effet vasoconstricteur qui soulagerait la migraine. Malheureusement il n'y a aucune preuve scientifique de ce mécanisme d'action. (208) Malgré sa commercialisation par beaucoup de laboratoires, c'est une plante très controversée. Il n'y a aucune étude clinique claire sur une potentielle efficacité, juste des hypothèses sur le lien entre sérotonine et migraine. Au contraire selon certains neurologues, la supplémentation en tryptophane a très peu de chance de remonter la sérotonine cérébrale et est un facteur de risque de migraines et d'accidents cardiovasculaires. (209,210)

De plus il y a de nombreux risques d'effets indésirables (syndrome sérotoninergique) et d'interactions médicamenteuses (ISRS, IMAO, triptans, tramadol, *etc.*) (32)

Le griffonia est contre-indiqué chez beaucoup de personnes en cas de grossesse et allaitement, de trisomie 21 (risque augmenté de convulsions), chez les patients atteints de sclérodémie, dans les pathologies psychiatriques. (32)

2) Le millepertuis

Une étude de 2013 a mis en avant une action sur les douleurs neuropathiques et sur les douleurs migraineuses. En effet le millepertuis aurait une action sur l'inflammation

méningée en neutralisant les donneurs de NO et les voies inflammatoires médiées par les protéines kinases C impliquant NF-kB, STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) et CREB (facteur d'expression des gènes lié à l'AMPc) et possiblement une action « triptan-like » (34). Cependant les études sont rares sur l'humain, il y a donc trop peu de données pour affirmer d'une efficacité clinique dans la migraine. De plus le millepertuis possède une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine, ce qui peut entraîner des risques de syndrome sérotoninergique, surtout en cas de combinaisons avec d'autres médicaments liés au métabolisme de la sérotonine. Il est aussi un puissant inducteur enzymatique notamment des CYP : 2C9, 3A4, 1A2, et de la glycoprotéine-P.

Ce qui implique de multiples interactions avec des médicaments comme : la warfarine et autres dérivés de la coumarine, les immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, ciclosporine), certains anticancéreux, les antiviraux, la théophylline, la digoxine, les antiépileptiques, les ISRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), les triptans, les contraceptifs oraux (liste non exhaustive). Ceci en fait une plante compliquée à conseiller. On évitera donc tout traitement anti-migraineux à base de millepertuis par sécurité (211,212). Néanmoins cette plante reste très intéressante dans certains cas : dépressions légères à modérées (si pas de contre-indication ni interactions significatives) – per os ; et par voie locale.

Autre exemple : La sauge. Les plantes utilisées dans les troubles gynécologiques, malgré leur éventuelle efficacité, ne doivent généralement pas être prises par une personne souffrante de pathologie hormonodépendante ou une personne sous traitement chronique avec par exemple de la cortisone.(132)

Cette mise en garde paraît nécessaire car il est important de répéter que la phytothérapie doit toujours être supervisée par un professionnel de santé car elle reste dangereuse si on ne connaît pas tous les effets d'une plante. En effet toutes ne font pas preuve d'innocuité et toutes n'ont pas forcément l'utilité que la tradition, les remèdes de grands-mères ou les laboratoires pharmaceutiques avancent.

3) Le boswellia

Une plante très connue pour ses vertus antirhumatismales. On utilise l'oléo-résine que l'arbre produit et qui est aussi connue sous le nom d'encens. Il fait partie de la famille des Burseraceae, qui comprend 700 espèces dont quelques-unes sont utilisées pour produire l'encens : *serrata*, *sacra*, *frereana*, *carterii*, *ogadensis*.

Cette plante est très intéressante comme anti-inflammatoire grâce à l'acide boswellique qui est la principale molécule active anti-inflammatoire. Il a pour effet l'inhibition des lipoxygénases, des élastases leucocytaires et du complément (C3-convertase). Il a donc trouvé une place de choix dans les traitements de l'arthrose et d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, l'asthme ou encore les MICI. Ceci avec très peu d'effets indésirables : troubles digestifs, allergies. Et une DL 50 de 2 g/kg, ce qui lui donne un très bon profil de sécurité.(213)

Le problème n'est pas directement sur la santé humaine, mais est d'ordre écologique. En effet certaines espèces sont surexploitées et en danger d'extinction, plus particulièrement *Boswellia serrate* et *B.ogadensis*.(214,215) Il n'est pas souhaitable de se soigner au détriment de l'extinction d'une espèce.

Ceci permet d'appuyer le fait qu'il faut toujours avoir un regard critique, que le fait d'être écrit sur un complément alimentaire n'en fait pas une vérité. Et que l'enjeu écologique est aussi important à prendre en compte, car qui dit nature dit aussi préservation des espèces.

G) Autres produits naturels

Cette thèse se concentre essentiellement sur les plantes terrestres mais il faut savoir que beaucoup d'études sur les algues et les éponges (animaux marins) émergent et laissent entrevoir des pistes très prometteuses :

- Par exemple, deux classes d'algues ressortent dans beaucoup d'études : des algues brunes (*Sargassum*, *Padina minor*, *Caulocystis cephalornithos*) et des rouges (*Hypnea*, *Galaxaura marginata*) qui démontrent des activités anti-inflammatoires et analgésiques intéressantes. Ceci pourrait être expliqué par leur richesse en polysaccharides sulfatés, en acides gras et en terpènes. (216)

L'algue rouge *Gelidium sesquipedale* pourrait présenter une ou plusieurs molécules ayant des propriétés similaires aux AIS.(216)

- Différentes espèces d'éponges :
 - La barette, l'alcaloïde bromé extrait de l'éponge *Geodia barretti*, a montré *in vitro* une activité anti-inflammatoire et antioxydante, réduisant les niveaux de TNF- α et d'IL-1 β .(217) L'éponge *G. barretti* produit aussi le geobarette B et C dont les données suggèrent un effet anti-inflammatoire étendu non seulement sur les mécanismes de l'immunité innée mais aussi sur les réponses immunitaires adaptatives. (217)
 - L'alcaloïde pyrrolizidinique 10Z-débromohyménialdisine , extrait d'une éponge du genre *Stylissa*, a été capable de réduire l'expression d'IL-1 β , IL-6, TNF- α , iNOS et COX-2, réduisant également le niveaux de NO et PGE2.(217)

Conclusion

Cette substitution aux AINS par du naturel serait un objectif professionnel. Le problème actuel est que les AINS sont énormément prescrits d'une part par les médecins et d'une autre part énormément conseillés par les pharmaciens.

Ce qui implique pour le malade un recours aux AINS automatique et en première intention. L'automédication en devient banale. Le premier pas est de renforcer la connaissance des patients pendant la délivrance : expliquer les contreparties permet de responsabiliser le patient. S'opposer à la délivrance n'est pas la solution, exposer les faits l'est.

Le deuxième pas serait d'intervenir dans les demandes spontanées pour présenter une alternative, plus sûre pour la santé et qui a fait ses preuves. Malheureusement, le coût est souvent plus important et l'efficacité moins prouvée ce qui peut représenter un obstacle.

Introduire l'idée d'une voie thérapeutique plus saine est un premier pas vers une gestion de sa santé plus responsable, plus précautionneuse et moins dans la facilité. Il faut déconstruire l'idée que les médicaments sont là pour faire disparaître les symptômes immédiatement mais pour aider le corps à se guérir par lui-même.

Il est aussi une évidence que la prévention passe avant tout par l'hygiène de vie : en changeant son activité physique et son alimentation on peut complètement transformer le vécu de sa pathologie. Il faut chercher la prise de conscience du patient.

Globalement, on peut dire que la substitution des AINS par des alternatives naturelles est possible (toujours avec un suivi médical).

Malheureusement on ne peut pas toujours avoir le même niveau de « certitudes » avec la phytothérapie ou l'aromathérapie, par rapport aux médicaments « conventionnels » ou médicaments à base de plantes nécessitant une AMM et une preuve d'efficacité réglementée. Une plante sous forme de complément alimentaire peut être commercialisée sans preuve d'efficacité. De plus, les études concernant les plantes souffrent souvent d'effectifs trop faibles, d'un mauvais encadrement, de biais souvent présents (sélection, interprétation, suivi, évaluation). Par exemple, les études

rétrospectives et cas témoins sont de faibles valeurs, elles n'ont pas de puissance et ne permettent pas d'établir des preuves scientifiques.

Il existe aussi le problème des conflits d'intérêts quand un laboratoire mène lui-même les études concernant l'efficacité des produits qu'il met sur le marché.

Pour ces raisons, il faut souhaiter que dans l'avenir la phytothérapie rassemble plus d'essais comparatifs randomisés de fortes puissances, plus de méta-analyses qui elles permettent des niveaux preuves scientifiques supérieurs.

Une forte preuve d'engouement, et un réel désir des patients de revenir aux naturelles pourrait peut-être convaincre d'augmenter la qualité et le nombre d'études en phytothérapie. Les clefs sont sûrement dans nos mains.

La phytothérapie est pour moi promise à un bel avenir et mérite d'être mieux intégrée dans la prise en charge thérapeutique de nos patients. Elle est au cœur des civilisations depuis des siècles (voire millénaires pour certaines) et de plus en plus de personnes se tournent vers elle par volonté de retourner aux bases. Cela convaincra peut-être les laboratoires de s'intéresser et d'investir dans la recherche en phytothérapie. Surtout avec les avancées scientifiques qui nous permettent de mieux comprendre les mécanismes d'actions et tout le potentiel bénéfique que l'on peut en dégager des plantes.

On peut aussi espérer qu'elle prenne une plus grande place dans la formation des professionnels de santé. La phytothérapie est tout un art et doit se faire au cas par cas, elle est donc un exercice difficile qui nécessite de maîtriser son sujet : le rôle du pharmacien est de veiller à l'usage sécuritaire de la phytothérapie pour protéger et améliorer la prise en charge des patients.

Bibliographie

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* oct 2020;180:114147.
2. Chevalier X, Mugnier B. Traitements ciblés anti-cytokines dans l'arthrose [Internet]. France: Académie Nationale de Médecine; 2006. Report No.: no 7, 1411-1420,. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/traitements-cibles-anti-cytokines-dans-larthrose/>
3. Ipsos.2016. Les Français et l'automédication en premier recours : quelle place pour le professionnel de santé ? Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-lautomedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>
4. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* nov 2005;32(11):2218-24.
5. Nères, Open Health Compagny. Baromètre 2022 des produits de santé et de prévention de premier recours en pharmacie [Internet]. 2023 janv. Disponible sur: <https://neres.fr/wp-content/uploads/2023/01/Barometre-2022.pdf>
6. Bervily E, Les Echos études. Le marché Français de la phytothérapie. nov 2022; Disponible sur: <https://www.lesechos-etudes.fr/web/image/18734>
7. Imbert C, Labbé J, Sénat. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir [Internet]. France: SENAT; 2023 juin. Report No.: 727. Disponible sur: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-727-notice.html>
8. Desage N, ProfessionBienEtre. Marché de la santé au naturel : la course à la taille pourrait s'accélérer. *Etudes et marchés* [Internet]. 11 janv 2022; Disponible sur: <https://www.professionbienetre.fr/etudes-marches/marche-de-la-sante-au-naturel-la-course-a-la-taille-pourrait-saccelerer/>
9. Société Française de Rhumatologie. L'inflammation | la rhumatologie pour tous [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/linflammation>
10. Laboratoire Arcnatura. La résolution de l'inflammation [Internet]. 2018 [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.laboratoires-alomea.com/resolution>
11. Pr KERROUR. Physiopathologie générale de l'inflammation [Internet]. Cours Universitaire présenté en 2020 2021; Constantine. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_20_21/Physio_path_gen_A3/Reaction_inflamatoire.pdf
12. Silbernagl S, Lang F, Duval D. Atlas de poche de physiopathologie. 3ème édition. 161

Lavoisier; 2015.

13. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LAJ, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* févr 2007;21(2):325-32.
14. H. Ait-Oufella, E. Maury, B. Guidet, G. Offenstadt. L'endothélium : un nouvel organe - EM consulte. Elsevier Masson. 11 mars 2008 [cité 27 mai 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/119818/l-endothelium-un-nouvel-organe>
15. Milliat F, François A. Les mastocytes, stakhanovistes de l'immunité - Un rôle énigmatique dans les lésions radiques.... *médecine/sciences.* 1 févr 2018;34(2):145-54.
16. Fanfano S. Les cellules dendritiques : une population hétérogène de leucocytes aux propriétés originales. [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.valerie-touboul-naturopathe.fr/comment-fonctionne-notre-systeme-immunitaire>
17. Yuan NY, Maung R, Xu Z, Han X, Kaul M. Arachidonic Acid Cascade and Eicosanoid Production Are Elevated While LTC₄ Synthase Modulates the Lipidomics Profile in the Brain of the HIVgp120-Transgenic Mouse Model of NeuroHIV. *Cells.* 5 juill 2022;11(13):2123.
18. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol.* févr 2019;113:1-8.
19. Bennett BC. Doctrine of Signatures: An explanation of medicinal plant discovery or Dissemination of knowledge? *Econ Bot.* 1 sept 2007;61(3):246-55.
20. Lafont O. Du saule à l'aspirine. *Rev Hist Pharm.* 2007;94(354):209-16.
21. Buer JK. Origins and impact of the term « NSAID ». *Inflammopharmacology.* oct 2014;22(5):263-7.
22. Paulus HE, Whitehouse MW. Nonsteroid anti-inflammatory agents. *Annu Rev Pharmacol.* 1973;13:107-25.
23. ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques [Internet]. France: ANSM; 2019. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport_Antalgiques-Opioïdes_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf
24. Monzon E, OMEDIT, ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problematiques [Internet]. Saint-Denis: Omédit; 2019 févr p. 52. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport_Antalgiques-Opioïdes_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf
25. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.*

2018;84(6):1324-34.

26. ANSM. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
27. ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves [Internet]. France: ANSM; 2023 avr. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
28. Bretones M. Évaluation des informations recueillies et dispensées par le pharmacien lors de la délivrance d'ibuprofène sans ordonnance en pharmacie [Internet] [Thèse d'exercice]. [UNIVERSITÉ DE LILLE]: Faculté de médecine de Lille; 2022. Disponible sur: https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/advanced-search.html?search=true&userChoices%5Bsimple_all%5D.simpleValueRequestType=default&submenuKey=advanced&menuKey=all&userChoices%5Bsimple_all%5D.simpleValue=Bretones+Mael
29. Henocq T. Évaluation de la consommation des antalgiques de palier I (paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens) chez des patients de cabinets de médecine générale des Hauts de France. Université de lille; 2021.
30. Anger V. Automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): état des lieux des connaissances et des pratiques de patients dans la Somme en 2018 [Internet] [Thèse d'exercice]. [Amiens]: UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02863862/document>
31. Sivry P. Anti-Inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication: évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes-Maritimes [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nice]: UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS; 2015. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219849/document>
32. Goetz P. Phytothérapie de l'inflammation (partie I). *Phytothérapie*. oct 2011;9(5):310-7.
33. Vidal France. Le dictionnaire Vidal. 2022.
34. collège national de pharmacologie médicale. *Pharmacologie médicale*. 2023 [cité 16 avr 2023]. Site du collège national de pharmacologie médicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
35. Vital-Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 41^e Édition du Dorosz. Maloine; 2022.

36. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 31 août 2013;382(9894):769-79.
37. Claudio Rostetter, Heinz-Theo Lübbers, Philipp Metzler. Traitement analgésique après des interventions en médecine dentaire. 2016;2.
38. Bruneton J. Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. 3ème édition. Lavoisier; 1999.
39. de Cássia da Silveira e Sá R, Andrade LN, de Sousa DP. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes. *Molecules*. 18 janv 2013;18(1):1227-54.
40. Sahraoui H. Les tanins. Cours universitaire [Internet]. 2017; Disponible sur: https://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_pharmacognosie19-tanins.pdf
41. FFN. La migraine | Fédération Française de Neurologie [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/la-migraine>
42. Dallel R, Inserm. Migraine · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/migraine/>
43. Vidal. Physiopathologie de la migraine et traitement [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/migraine/traitements-migraine.html>
44. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1866-76.
45. ANSM. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques [Internet]. 2006 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-aspects-cliniques-et-economiques
46. Ameli. Migraine : que faire et quand consulter ? 12 déc 2022; Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/bons-reflexes-cas-faut-consulter>
47. Guilbot A, Bangratz M, Ait Abdellah S, Lucas C. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. *BMC Complement Altern Med*. 30 août 2017;17(1):433.
48. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. In: Vink R, Nechifor M, éditeurs. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507271/>
49. Chen YS, Lee HF, Tsai CH, Hsu YY, Fang CJ, Chen CJ, et al. Effect of Vitamin B2

- supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* sept 2022;25(9):1801-12.
50. Stéphanie Bascadaï. Génialvégétal [Internet]. 2014 [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.genialvegetal.net/>
51. Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry.* déc 2013;96:15-25.
52. Borhani Haghighi A, Motazedian S, Rezaii R, Mohammadi F, Salarian L, Pourmokhtari M, et al. Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study. *Int J Clin Pract.* mars 2010;64(4):451-6.
53. Rafieian-Kopaei M, Hasanpour-Dehkordi A, Lorigooini Z, Deris F, Solati K, Mahdiyeh F. Comparing the Effect of Intranasal Lidocaine 4% with Peppermint Essential Oil Drop 1.5% on Migraine Attacks: A Double-Blind Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2019;10:121.
54. Franz Eugen Köhler. List of Koehler Images [Internet]. 2007. Disponible sur: <http://www.pharmakobotanik.eu/allgemei/koehler/koeh-eng.htm>
55. Alternative Medicine Review. Monograph. *Petasites hybridus*. *Altern Med Rev J Clin Ther.* avr 2001;6(2):207-9.
56. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology.* 28 déc 2004;63(12):2240-4.
57. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Herbal treatments for migraine: A systematic review of randomised-controlled studies. *Phytother Res PTR.* oct 2020;34(10):2493-517.
58. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Herbal treatments for migraine: A systematic review of randomised-controlled studies. *Phytother Res.* 2020;34(10):2493-517.
59. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the Treatment of Migraine. *CNS Drugs.* mai 2019;33(5):399-415.
60. Dr Christian Lucas C. Une association de coenzyme Q10, de magnésium et d'un extrait de grande camomille pour le traitement prophylactique de la migraine : une étude observationnelle prospective. 2016;
61. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.* 2015;16:516.
62. D'Andrea G, Bussone G, Allais G, Aguggia M, D'Onofrio F, Maggio M, et al. Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurol Sci.* 1 mai 2009;30(1):121-4.

63. Usai S, Grazzi L, Andrasik F, Bussone G. An innovative approach for migraine prevention in young age: a preliminary study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* juin 2010;31 Suppl 1:S181-183.
64. Esposito M, Carotenuto M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in school-aged children: an open-label study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* févr 2011;32(1):79-81.
65. Esposito M, Ruberto M, Pascotto A, Carotenuto M. Nutraceutical preparations in childhood migraine prophylaxis: effects on headache outcomes including disability and behaviour. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* déc 2012;33(6):1365-8.
66. Wikipédia. Image wikipédia. 2023.
67. Santé Publique France. Usages du cannabis en France : premiers résultats du Baromètre santé de Santé publique France 2020 [Internet]. 2021 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/usages-du-cannabis-en-france-premiers-resultats-du-barometre-sante-de-sante-publique-france-2020>
68. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* août 2022;175(8):1143-53.
69. Meissner H, Cascella M. Cannabidiol (CBD). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>
70. Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Lee C, et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. sept 2020 [cité 18 oct 2022];34(3). Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004159/>
71. Leimuranta P, Khiroug L, Giniatullin R. Emerging Role of (Endo)Cannabinoids in Migraine. *Front Pharmacol.* 24 avr 2018;9:420.
72. Cuttler C, S A, Cleveland MJ, Craft RM. Short- and Long-Term Effects of Cannabis on Headache and Migraine. *J Pain.* 2020;21(5-6):722-30.
73. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain.* 24 mai 2018;19(1):37.
74. Mechtler LL, Gengo FM, Bargnes VH. Cannabis and Migraine: It's Complicated. *Curr Pain Headache Rep.* 25 févr 2021;25(3):16.
75. Sherpa ML, Shrestha N, Ojinna BT, Ravi N, Shantha Kumar V, Choday S, et al. Efficacy and Safety of Medical Marijuana in Migraine Headache: A Systematic Review. *Cureus.* déc

2022;14(12):e32622.

76. Poudel S, Quinonez J, Choudhari J, Au ZT, Paesani S, Thiess AK, et al. Medical Cannabis, Headaches, and Migraines: A Review of the Current Literature. *Cureus*. août 2021;13(8):e17407.

77. Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, ANSM. Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association de CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer [Internet]. 2021 déc p. 27. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/12/20221412-rapport-gpco-evaluation-des-interactions-cannabis-a-usage-medical.pdf>

78. Nasrin S, Watson CJW, Perez-Paramo YX, Lazarus P. Cannabinoid Metabolites as Inhibitors of Major Hepatic CYP450 Enzymes, with Implications for Cannabis-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 2021;49(12):1070-80.

79. ANSM, Service Public. Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation du cannabis médical [Internet]. France; 23avr. J.-C. mars. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16479>

80. ANSM. Lancement de l'expérimentation du cannabis à usage médical - L'ANSM publie la liste des 200 structures de référence [Internet]. mars 26, 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lancement-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical-lansm-publie-la-liste-des-200-structures-de-reference>

81. Ameli. Abscès dentaire : soulager la douleur et consulter [Internet]. 05_08_2022. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/abces-dentaire/soulager-douleur-consulter>

82. Vellin JP. La douleur en odontologie: de son analyse neurophysiologique, cognitive et comportementale à sa prise en charge. [Internet] [Thèse d'exercice]. [Fr]: Lorraine; 2013. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738955/document>

83. UFSBD. Hygiène bucco-dentaire recommandation. 2021; Disponible sur: <https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2013/11/Recos-espace-PRO.pdf>

84. Faguet A. Adansonia [Internet]. 1866. Disponible sur: https://uses.plantnet-project.org/fr/Griffonia_physocarpa

85. Nomicos EYH. Myrrh: medical marvel or myth of the Magi? *Holist Nurs Pract*. 2007;21(6):308-23.

86. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Eugenol (Clove Oil). In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité

13 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551727/>

87. Jesudasan JS, Wahab PUA, Sekhar MRM. Effectiveness of 0.2% chlorhexidine gel and a eugenol-based paste on postoperative alveolar osteitis in patients having third molars extracted: a randomised controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* nov 2015;53(9):826-30.
88. Chamdit S, Siripermpool P. Antimicrobial Effect of Clove and Lemongrass Oils against. 2012;9.
89. Brodin P. Differential inhibition of A, B and C fibres in the rat vagus nerve by lidocaine, eugenol and formaldehyde - PubMed. 1985 [cité 13 janv 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3863554/>
90. Boukhobza F, Goetz P. *Phytothérapie en odontologie*. 2ème édition. CdP; 2018. (Guide clinique).
91. Alqareer A, Alyahya A, Andersson L. The effect of clove and benzocaine versus placebo as topical anesthetics. *J Dent.* nov 2006;34(10):747-50.
92. VIDAL. Substance active eugénol. 2013; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/eugenol-1445.html>
93. Soundran V, Namagiri T, Manonayaki S, Vanithakumari G. Hepatotoxicity of eugenol. *Anc Sci Life.* janv 1994;13(3-4):213-7.
94. Maralhas A, Monteiro A, Martins C, Kranendonk M, Laires A, Rueff J, et al. Genotoxicity and endoreduplication inducing activity of the food flavouring eugenol. *Mutagenesis.* mai 2006;21(3):199-204.
95. Janes SEJ, Price CSG, Thomas D. Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of a national database. *Eur J Pediatr.* août 2005;164(8):520-2.
96. Batiha GES, Wasef L, Teibo JO, Shaheen HM, Zakariya AM, Akinfe OA, et al. *Commiphora myrrh*: a phytochemical and pharmacological update. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 18 nov 2022;1-16.
97. Mahboubi M, Kashani LMT. The anti-dermatophyte activity of *Commiphora molmol*. *Pharm Biol.* 2016;54(4):720-5.
98. Dolara P, Luceri C, Ghelardini C, Monserrat C, Aiolfi S, Luceri F, et al. Analgesic effects of myrrh. *Nature.* 4 janv 1996;379(6560):29.
99. Khalil N, Fikry S, Salama O. Bactericidal activity of Myrrh extracts and two dosage forms against standard bacterial strains and multidrug-resistant clinical isolates with GC/MS profiling. *AMB Express.* 28 janv 2020;10(1):21.

100. Goldberg M, Ayanoglou C. Tissus non minéralisés et milieu buccal. Histologie et biologie. Elsevier Masson. 1993. 190 p. (Elsevier Masson).
101. Su S, Wang T, Duan JA, Zhou W, Hua YQ, Tang YP, et al. Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *J Ethnopharmacol*. 24 mars 2011;134(2):251-8.
102. Varun S, Dharmeshkumar K, Prajapati D, Rajawat M, A A, A K, et al. MyrliMax® and Low Back Pain: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Chronic Low Back Pain of Various Pain Intensity. *Maedica* [Internet]. mars 2021;16(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34221157/>
103. De Leo V, Cagnacci A, Cappelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol*. juin 2019;71(3):191-5.
104. Omar A, Elmesallamy GES, Eassa S. Comparative study of the hepatotoxic, genotoxic and carcinogenic effects of praziquantel distocide & the natural myrrh extract Mirazid on adult male albino rats. *J Egypt Soc Parasitol*. avr 2005;35(1):313-29.
105. Botros S, William S, Ebeid F, Cioli D, Katz N, Day TA, et al. Lack of evidence for an antischistosomal activity of myrrh in experimental animals. *Am J Trop Med Hyg*. août 2004;71(2):206-10.
106. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res PTR*. déc 2018;32(12):2323-39.
107. Miyamura Y, Hitomi S, Omiya Y, Ujihara I, Kokabu S, Morimoto Y, et al. Isoliquiritigenin, an active ingredient of *Glycyrrhiza*, elicits antinociceptive effects via inhibition of Nav channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. mai 2021;394(5):967-80.
108. Almaz ME, Sönmez IŞ, Ökte Z, Oba AA. Efficacy of a sugar-free herbal lollipop for reducing salivary *Streptococcus mutans* levels: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. avr 2017;21(3):839-45.
109. Sidhu P, Shankargouda S, Rath A, Hesarghatta Ramamurthy P, Fernandes B, Kumar Singh A. Therapeutic benefits of liquorice in dentistry. *J Ayurveda Integr Med*. 1 janv 2020;11(1):82-8.
110. VIDAL. SUBSTANCE ACTIVE ACIDE GLYCYRRHIZIQUE. 2023; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-glycyrrhizique-4170.html>
111. Pinkerton J. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023. Dysménorrhée - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur:

- <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/dysm%C3%A9norrh%C3%A9>
112. Ameli. Douleurs lors des règles [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/regles-douloureuses/douleurs-regles>
 113. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr.* févr 2000;19(1):3-12.
 114. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology.* août 2003;28 Suppl 3:39-53.
 115. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician.* janv 2017;9(1):3685-9.
 116. Vidal. VIDAL. 2012. Gattilier - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html>
 117. Vidal. Actée à grappes noires - Phytothérapie - VIDAL [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/actee-grappes-noires-actea-racemosa.html>
 118. National Center for Complementary and Alternative Medicine, NIH Office of Dietary Supplements. Workshop on the Safety of Black Cohosh in Clinical Studies [Internet]. 2004 nov. Disponible sur: <https://files.nccih.nih.gov/s3fs-public/news/blackcohoshtngsumm.pdf>
 119. Ali SI, Gopalakrishnan B, Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phytother Res PTR.* août 2017;31(8):1140-61.
 120. Su Tze C, Hsin-yi P. *Achillea millefolium* L. essential oil inhibits LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production in RAW 264.7 Macrophages. MDPI [Internet]. 2013; Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/23797659/>
 121. Goldberg AS, Mueller EC, Eigen E, Desalva SJ. Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae). *J Pharm Sci.* août 1969;58(8):938-41.
 122. Jenabi E, Fereidoony B. Effect of *Achillea Millefolium* on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* oct 2015;28(5):402-4.
 123. Graf U, Alonso Moraga A, Castro R, Diaz Carrillo E. Genotoxicity testing of different types of beverages in the drosophila wing somatic mutation and recombination test. *Food Chem Toxicol.* 1 mai 1994;32(5):423-30.
 124. Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H. Antispermatic effect of *Achillea*

millefolium L. in mice. *Contraception*. nov 1998;58(5):309-13.

125. Cavalcanti AM, Baggio CH, Freitas CS, Rieck L, de Sousa RS, Da Silva-Santos JE, et al. Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. *J Ethnopharmacol*. 19 sept 2006;107(2):277-84.

126. Boswell R. Preliminary screening study of reproductive outcomes after exposure to yarrow in the pregnant rat. oct 2003; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745991/>

127. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*. 20 janv 2001;322(7279):134-7.

128. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. sept 1997;4(3):183-9.

129. Lauritzen C. Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms. Doppelblindstudie mit hochdosiertem Vitamin B6 gegen Placebo. *Z. Allgem. 1988*;

130. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast Edinb Scotl*. août 1999;8(4):175-81.

131. Lobstein AL. Aromathérapie scientifique : préconisations pour la pratique clinique, l'enseignement et la recherche. avr 2018;177.

132. Zengin G, Senkardes I, Mollica A, Picot-Allain CMN, Bulut G, Dogan A, et al. New insights into the in vitro biological effects, in silico docking and chemical profile of clary sage - *Salvia sclarea* L. *Comput Biol Chem*. août 2018;75:111-9.

133. Wong J, Chiang YF, Shih YH, Chiu CH, Chen HY, Shieh TM, et al. *Salvia sclarea* L. Essential Oil Extract and Its Antioxidative Phytochemical Sclareol Inhibit Oxytocin-Induced Uterine Hypercontraction Dysmenorrhea Model by Inhibiting the Ca²⁺-MLCK-MLC20 Signaling Cascade: An Ex Vivo and In Vivo Study. *Antioxidants*. 14 oct 2020;9(10):991.

134. Kazeminia M, Abdi A, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Shohaimi S, Daneshkhah A, et al. The Effect of Lavender (*Lavandula stoechas* L.) on Reducing Labor Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 11 nov 2020;2020:4384350.

135. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res PTR*. juin 2002;16(4):301-8.

136. Raisi Dehkordi Z, Hosseini Baharanchi FS, Bekhradi R. Effect of lavender inhalation on the symptoms of primary dysmenorrhea and the amount of menstrual bleeding: A

randomized clinical trial. *Complement Ther Med.* avr 2014;22(2):212-9.

137. Apay SE, Arslan S, Akpinar RB, Celebioglu A. Effect of aromatherapy massage on dysmenorrhea in Turkish students. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses.* déc 2012;13(4):236-40.

138. ANSE. Phytothérapie et aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées alimentaires Proposition d'une méthodologie d'évaluation du risque pour le consommateur Avis révisé de l'Anses Rapport révisé d'expertise collective [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2020SA0083Ra.pdf>

139. EMA, Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum [Internet]. Londres: Committee on Herbal Medicinal Products; 2012 mars p. 5. Report No.: EMA/HMPC/143181/2010. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum_en.pdf

140. AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale). Résultats de la première grande enquête nationale sur l'arthrose [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.aflar.org/2013/10/21/resultats-de-la-premiere-grande-enquete-nationale-sur-larthrose/>

141. Berenbaum Francis. Arthrose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2022 nov [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/arthrose/>

142. IFOP. Les salariés face aux troubles musculosquelettiques et l'impact du mal de dos dans leur vie [Internet]. France; 2022 déc. Disponible sur: <https://percko.com/eur/les-maux-de-dos/les-maux-de-dos-au-quotidien/ifop-les-salaries-face-aux-tms/>

143. Assurance maladie, Santé Publique France. TMS : définition et impact [Internet]. France: Ameli; 2020 déc. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/entreprise/sante-travail/risques/troubles-musculosquelettiques-tms/tms-definition-impact>

144. Deepan S D. Manuels MSD pour le grand public. 2022 [cité 28 janv 2023]. Tendinite et ténosynovite - Troubles osseux, articulaires et musculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/troubles-des-muscles,-des-bourses-s%C3%A9reuses-et-des-tendons/tendinite-et-t%C3%A9nosynovite>

145. Arthélio. Qu'est ce que l'arthrose ? [Internet]. 2021 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.arthelio.fr/quest-ce-que-larthrose/>

146. Roguin Maor N, Alperin M, Shturman E, Khairaldeen H, Friedman M, Karkabi K, et al. Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps: A Randomized

Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1 mai 2017;177(5):617-23.

147. Couplan F. Les plantes et leurs noms: Histoires insolites. QUAE GIE. Vol. 1er édition. 2012.

148. Ghédira K, Goetz P. *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) : souci. *Phyther Rech À Prat*. 01 2016;14(1):62-7.

149. Hu JJ, Cui T, Rodriguez-Gil JL, Allen GO, Li J, Takita C, et al. Complementary and alternative medicine in reducing radiation-induced skin toxicity. *Radiat Environ Biophys*. 1 août 2014;53(3):621-6.

150. Tanideh N, Tavakoli P, Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Amanat D, Tadbir AA, et al. Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical *Calendula officinalis*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. mars 2013;115(3):332-8.

151. Herold A, Cremer L, Călugaru A, Tamaş V, Ionescu F, Manea S, et al. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2003;62(1-2):117-29.

152. Kriplani P, Guarve K, Baghael US. *Arnica montana* L. - a plant of healing: review. *J Pharm Pharmacol*. août 2017;69(8):925-45.

153. Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, Rottigni V, Palmieri B. Effectiveness and Safety of *Arnica montana* in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. *Am J Ther*. 2016;23(1):e184-197.

154. EMA. *Arnica Montana* - European Medicines Agency | [Internet]. EMA; 2014 mai. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arnica-montana-l-flos_en.pdf

155. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol*. 15 nov 2013;720(1-3):55-62.

156. Neubert J, Karai. Peripherally induced resiniferatoxin analgesia : PAIN. juin 2003 [cité 5 mars 2023]; Disponible sur: https://journals.lww.com/pain/Abstract/2003/07000/Peripherally_induced_resiniferatoxin_analgesia.24.aspx

157. Guedes V, Castro JP, Brito I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clin*. 2018;14(1):40-5.

158. Santa Cruz Biotechnology. Material Safety Data Sheet for resiniferatoxin. 2009;6.

159. Vidal. Vidal - Phytothérapie : Prêle des champs [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/prele-des-champs-equisetum-arvense.html>

160. Gründemann C, Lengen K, Sauer B, Garcia-Käufer M, Zehl M, Huber R. Equisetum arvense (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells. BMC Complement Altern Med. 4 août 2014;14:283.
161. Faivre C, Ghedira K, Goetz P, Lejeune R. Harpagophytum procumbens (Pedaliaceae). Phytothérapie. 1 août 2007;5(3):150-3.
162. OMS. WHO. World Health Organization; 2004. OMS | Sécurité des patients et protection des plantes médicinales : lignes directrices destinées à une industrie qui vaut 60 milliards de dollars. Disponible sur: <https://apps.who.int/mediacentre/news/notes/2004/np3/fr/index.html>
163. Huang THW, 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.
164. Haseeb A, Ansari MY, Haqqi TM. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. févr 2017;35(2):311-20.
165. 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 N Y N. déc 2006;12(10):981-93.
166. Warnock M, McBean D, Suter A, Tan J, Whittaker P. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. Phytother Res PTR. déc 2007;21(12):1228-33.
167. Wegener T, Lüpke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). Phytother Res PTR. déc 2003;17(10):1165-72.
168. Chrubasik S, Künzel O, Thanner J, Conradt C, Black A. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin for low back pain. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. janv 2005;12(1-2):1-9.
169. Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F, et al. A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC II. Cardiovascular activity. J Ethnopharmacol. 1 août 1984;11(3):259-74.
170. Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. Can Med Assoc J. 1 août 1983;129(3):249-51.
171. Vidal. Phytothérapie : Harpagophyton [Internet]. 2017 déc. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/harpagophyton-harpagophytum-procumbens.html>

172. La Cabane Aux Aromes. Le cassis (*Ribes nigrum*) [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.pinterest.fr/CabaneAuxAromes/>

173. Cortez RE, Gonzalez de Mejia E. Blackcurrants (*Ribes nigrum*): A Review on Chemistry, Processing, and Health Benefits. *J Food Sci.* sept 2019;84(9):2387-401.

174. 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.

175. 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 Lond Engl.* 9 août 2005;2:9.

176. Declume C. Anti-inflammatory evaluation of a hydroalcoholic extract of black currant leaves (*Ribes nigrum*). *J Ethnopharmacol.* nov 1989;27(1-2):91-8.

177. Vidal. Phytothérapie : Cassis [Internet]. 18-082014. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/cassis-ribes-nigrum.html>

178. Fitzcharles MA, Clauw DJ, Hauser W. A cautious hope for cannabidiol (CBD) in rheumatology care. *Arthritis Care Res [Internet].* 7 mars 2020; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/32144889/>

179. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci.* 2018;5:165.

180. Hunter D, Oldfield G, Tich N, Messenheimer J, Sebree T. Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 avr 2018;26:S26.

181. Vela J, Dreyer L, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Duch KS, Kristensen S. Cannabidiol treatment in hand osteoarthritis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 1 juin 2022;163(6):1206-14.

182. Liu WR, Qiao WL, Liu ZZ, Wang XH, Jiang R, Li SY, et al. Gaultheria: Phytochemical and Pharmacological Characteristics. *Molecules.* oct 2013;18(10):12071-108.

183. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Safety assessment of Salicylic Acid, Butyloctyl Salicylate, Calcium Salicylate, C12-15 Alkyl Salicylate, Capryloyl Salicylic Acid, Hexyldodecyl Salicylate, Isocetyl Salicylate, Isodecyl Salicylate, Magnesium Salicylate, MEA-Salicylate, Ethylhexyl Salicylate, Potassium Salicylate, Methyl Salicylate, Myristyl Salicylate,

- Sodium Salicylate, TEA-Salicylate, and Tridecyl Salicylate. *Int J Toxicol.* 2003;22 Suppl 3:1-108.
184. Scientific Committee on Consumer Safety, EMA. OPINION on Methyl salicylate (methyl 2-hydroxybenzoate) by SCCS [Internet]. 2021. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/publications/scs-scientific-advice-children-exposure-methyl-salicylate-methyl-2-hydroxybenzoate_en
185. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Mol Basel Switz.* 13 août 2019;24(16):2930.
186. ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022. Des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/des-effets-ind%C3%A9sirables-li%C3%A9s-%C3%A0-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-contenant-du>
187. Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol.* mars 1993;38(2-3):113-9.
188. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging.* 20 mars 2014;9:451-8.
189. Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of *Curcuma Longa* L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet.* janv 2012;95 Suppl 1:S51-58.
190. ANSES GR. Evaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma [Internet]. 2022 mai. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2019SA0111.pdf>
191. EFSA. Refined exposure assessment for curcumin (E 100) [Internet]. 2014 oct. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3876>
192. Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, Foroushani AR, Ranji-Burachaloo S, Djalali M. The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutr Neurosci.* avr 2021;24(4):317-26.
193. Sun X, Chen W, Dai W, Xin H, Rahmand K, Wang Y, et al. *Piper sarmentosum* Roxb.: A review on its botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *J Ethnopharmacol.* 5 déc 2020;263:112897.

194. Jangra A, Kwatra M, Singh T, Pant R, Kushwah P, Sharma Y, et al. Piperine Augments the Protective Effect of Curcumin Against Lipopolysaccharide-Induced Neurobehavioral and Neurochemical Deficits in Mice. *Inflammation*. juin 2016;39(3):1025-38.
195. Zhai WJ, Zhang ZB, Xu NN, Guo YF, Qiu C, Li CY, et al. Piperine Plays an Anti-Inflammatory Role in Staphylococcus aureus Endometritis by Inhibiting Activation of NF- κ B and MAPK Pathways in Mice. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2016;2016:8597208.
196. Ying X, Chen X, Cheng S, Shen Y, Peng L, Xu HZ. Piperine inhibits IL- β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte. *Int Immunopharmacol*. oct 2013;17(2):293-9.
197. Murunikkara V, Pragasam SJ, Kodandaraman G, Sabina EP, Rasool M. Anti-inflammatory Effect of Piperine in Adjuvant-Induced Arthritic Rats—a Biochemical Approach. *Inflammation*. 1 août 2012;35(4):1348-56.
198. Andrade C. Ginger for Migraine. *J Clin Psychiatry*. 30 nov 2021;82(6):21f14325.
199. Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, Hanaoka F, Sankawa U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. févr 1992;40(2):387-91.
200. Ricker MA, Haas WC. Anti-Inflammatory Diet in Clinical Practice: A Review. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. juin 2017;32(3):318-25.
201. Bogl LH, Kaprio J, Pietiläinen KH. Dietary n-6 to n-3 fatty acid ratio is related to liver fat content independent of genetic effects: Evidence from the monozygotic co-twin control design. *Clin Nutr Edinb Scotl*. juill 2020;39(7):2311-4.
202. Dalmas É, Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Le tissu adipeux - Un nouveau terrain de jeu pour les cellules immunitaires. *médecine/sciences*. 1 nov 2011;27(11):993-9.
203. Palacios C, Joshipura K, Willett W. Nutrition and health: guidelines for dental practitioners. *Oral Dis*. sept 2009;15(6):369-81.
204. Merchant AT, Pitiphat W, Franz M, Joshipura KJ. Whole-grain and fiber intakes and periodontitis risk in men. *Am J Clin Nutr*. juin 2006;83(6):1395-400.
205. Bajalan Z, Alimoradi Z, Moafi F. Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(3):209-24.
206. Morales-Ivorra I, Romera-Baures M, Roman-Viñas B, Serra-Majem L. Osteoarthritis and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 7 août 2018;10(8):1030.
207. Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just

wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2015;54(4):588-600.

208. Cunningham AB, Brinckmann JA, Harter DEV. From forest to pharmacy: Should we be depressed about a sustainable *Griffonia simplicifolia* (Fabaceae) seed supply chain? *J Ethnopharmacol.* 5 oct 2021;278:114202.

209. VIDAL. COMPLÉMENT ALIMENTAIRE : L-5-HYDROXYTRYPTOPHANE (5-HTP) [Internet]. 2014 août. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html>

210. Rodondi PY, Graz B, Bonvin E. Faut-il collaborer avec les médecines alternatives ? *Rev Med Suisse.* 25 janv 2012;325(3):224-5.

211. Galeotti N, Vivoli E, Bilia AR, Bergonzi MC, Bartolini A, Ghelardini C. A Prolonged Protein Kinase C-Mediated, Opioid-Related Antinociceptive Effect of St John's Wort in Mice. *J Pain.* 1 févr 2010;11(2):149-59.

212. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2002;54(4):349-56.

213. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci.* mai 2011;73(3):255-61.

214. Gonzalez K. Impacts of Unsustainable Harvesting of FrankincenseProducing *Boswellia* Trees [Internet]. OREGON: Oregon State University; 2020 p. 41. Report No.: 4j03d620f. Disponible sur: file:///Users/maxencegrunewald/Downloads/Gonzalez_MNR_Capstone-1.pdf

215. COP18. Convention on international trade in endangered species of wild fauna and flora [Internet]. Panama: CITES; 2022 nov. Report No.: SC75 Doc. 13. Disponible sur: <https://www.wrsa.co.za/wp-content/uploads/2022/11/E-SC75-13-R11.pdf>

216. Riahi RC, Tarhouni SS, Kharrat RR. Criblage de l'effet anti-inflammatoire et analgésique des algues marines de la mer méditerranée. 2013;11.

217. Souza CRM, Bezerra WP, Souto JT. Marine Alkaloids with Anti-Inflammatory Activity: Current Knowledge and Future Perspectives. *Mar Drugs.* 2 mars 2020;18(3):E147.

Annexes

Annexe 1 :

Extrait du rapport l'ANSM :

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves PUBLIÉ LE 18/04/2019 - MIS À JOUR LE 28/04/2023

« Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès. Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) ont été observées après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie. Elles sont survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire,...) ou ORL (dysphagie, angine, otite,...). L'analyse de ces cas ainsi que l'analyse des données de la littérature (études expérimentales et études de pharmaco-épidémiologie), suggère que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS. L'enquête met également en évidence qu'il persiste une utilisation de ces AINS en cas de varicelle. L'ANSM rappelle que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas.

Dans ce contexte, l'ANSM souhaite mettre en garde, dès à présent, les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complication infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients. »(26)

Annexe 2: le Score WOMAC: Référence: Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LWJ. Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1995 ; 15 : 1833-40

WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs

Le WOMAC est l'index validé dans l'évaluation d'une arthrose des membres inférieurs. Il existe 2 systèmes de cotation des réponses aux questions : soit l'échelle de Lickert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 100 mm. Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC

WOMAC Domaine douleur : quelle est l'importance de la douleur ?

1. Lorsque vous marchez sur une surface plane ?
2. Lorsque vous montez ou descendez les escaliers ?
3. La nuit, lorsque vous êtes au lit ?
4. Lorsque vous vous levez d'une chaise ou vous asseyez ?
5. Lorsque vous vous tenez debout ?

WOMAC Domaine raideur

1. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous vous levez le matin ?
2. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous bougez après vous être assis, couché ou reposé durant la journée ?

WOMAC Domaine fonction : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :

1. Descendre les escaliers ?
2. Monter les escaliers ?
3. Vous relevez de la position assise ?
4. Vous tenir debout ?
5. Vous penchez en avant ?
6. Marcher en terrain plat ?
7. Entrer et sortir d'une voiture ?
8. Faire vos courses ?
9. Enfiler collants ou chaussettes ?
10. Sortir du lit ?
11. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?
12. Vous étendre sur le lit ?
13. Entrer ou sortir d'une baignoire ?
14. Vous asseoir ?
15. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?
16. Faire le ménage " à fond " de votre domicile ?
17. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Grunewald-Krembel

Prénom : Maxence

Titre de la thèse : Alternatives naturelles aux AINS utilisés dans les pathologies courantes

Mots-clés : « Phytothérapie ; Phyto-médecine ; traitement à base de plante ; anti-inflammatoire ; AINS ; Anti-inflammatoire naturel ; Alimentation anti-inflammatoire »

Résumé :

Aujourd'hui en France, l'automédication représente une part croissante du marché officinale : 8 français sur 10 y ont recours. Malheureusement l'automédication n'est pas toujours éclairée et la méconnaissance de ses risques peut entraîner de graves conséquences.

Les AINS exposent à des effets indésirables digestifs, hépatiques, rénaux, cardiovasculaires, infectieux potentiellement dangereux. Cette thèse cherche à identifier des alternatives naturelles aux AINS en regardant si les études scientifiques permettent une preuve d'efficacité et d'innocuité.

Les plantes abordées sont l'achillée millefeuille, l'actée à grappe, le gattilier, la sauge sclarée et la lavande dans les douleurs gynécologiques ; la pétasite, la grande camomille, le ginkgo, le cannabis et la menthe dans les migraines ; le calendula, l'arnica, le piment, le cassis, le cannabis, la gaulthérie, le curcuma, le poivre et le gingembre dans les douleurs musculosquelettiques ; le clou de girofle, la myrrhe, la réglisse dans les douleurs dentaires.

Le but est de se diriger vers une pratique officinale plus raisonnée en termes de prise en charge de la douleur.

Membres du jury :

Président : Bordage Simon, MCU pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Kambia Nicolas, MCU Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Randoux-Wierre Laurence, Docteur en pharmacie, Titulaire à Villeneuve D'Ascq