

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

**Soutenue publiquement le 22 juin 2026  
Par Madame Gaillet Margot**

---

**Accompagnement à l'officine des pathologies articulaires par la  
phytothérapie :  
Exemples de l'arthrose, de l'arthrite psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde  
et de la spondylarthrite ankylosante**

---


**Membres du jury :**

**Président et directeur de thèse :** SAHPAZ Sevser, Professeur des universités de  
Pharmacognosie à l'UFR3S - Pharmacie de l'université de Lille

**Assesseurs :**

Dr HERMANN Emmanuel - Maître de Conférence en Immunologie à l'UFR3S -  
Pharmacie de l'université de Lille

Dr DURIEZ Lou - Pharmacien titulaire de la Pharmacie du Blanc Four à Roncq

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 2/11

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services  
FABRE

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

### 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)

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)


 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11



M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87


 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie 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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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**

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11


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

#### Professeurs Associés

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

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11


Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 2/11

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



## Remerciements

### **Madame Sahpaz,**

Merci pour votre accueil, pour le temps que vous avez investi et votre bienveillance. Merci également pour tous vos conseils avisés. J'ai adoré vos enseignements tout au long de mon cursus et je suis donc ravie que vous ayez accepté d'être ma conseillère de thèse.

### **Lou,**

Merci à toi de m'avoir fait confiance, merci pour ta bienveillance au quotidien et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Comme je te l'avais dit lors de notre premier entretien, j'avais besoin de trouver un mentor, et je l'ai trouvé en toi. J'ai hâte de continuer d'évoluer à tes côtés et de faire grandir la pharmacie du Blanc Four.

### **Monsieur Hermann,**

Un grand merci à vous d'avoir accepté de faire partie de mon jury. L'immunologie est l'une des matières que j'ai préférées, je suis donc ravie d'avoir votre expertise lors de cette soutenance.

### **Madame Lobeau, Madame Decamps, Madame Liefoghe,**

Merci pour votre confiance, de m'avoir acceptée en stage puis d'avoir renouvelé votre confiance en me proposant mes premiers emplois étudiants. Grâce à vous, j'ai pu évoluer, gagner en expérience, et devenir la pharmacienne que je suis.

### **À toutes mes supers collègues : Delphine, Gigi, Chloé, Pascaline, Chris, Cyrielle, Momo, Audrey, Catherine, Fabienne, Coco, Séverine, Florence, Loulou,**

Merci à vous pour votre bonne humeur, vos conseils et votre soutien sans faille.

### **Papa, Maman, Marie,**

Merci à vous de m'avoir permis de réaliser ces belles études et votre soutien tout au long de ces années.

### **Vinciane et Freddy, toute la famille Patfoort,**

Merci d'être là pour moi depuis bientôt 4 ans maintenant, je suis chanceuse de vous avoir comme deuxième famille.

### **Gaston,**

Merci pour tout. Merci pour ton soutien, de me pousser vers le haut, de me motiver, dans les hauts comme dans les bas. Merci d'être mon binôme. Maintenant, on va pouvoir se concentrer sur nos projets à nous et profiter à fond.

### **Les copines de la pharmacie,**

Merci pour ces belles années, on se sera entraîné jusqu'au bout. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>15</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>19</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>22</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>24</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>25</b>
<b>I - GÉNÉRALITÉS SUR LES PATHOLOGIES ARTICULAIRES</b> .....	<b>26</b>
<b>1 - L'articulation</b> .....	<b>26</b>
A - GÉNÉRALITÉS SUR LE SYSTÈME ARTICULAIRE .....	26
B - PHYSIOLOGIE D'UNE ARTICULATION NORMALE .....	26
a - Capsule articulaire et membrane synoviale .....	26
b - Cartilage .....	27
c - Liquide synovial .....	28
d - Ligaments, os et tendons .....	29
<b>2 - Arthrose</b> .....	<b>29</b>
A - DÉFINITION .....	29
B - ÉPIDÉMIOLOGIE .....	30
C - FACTEURS DE RISQUE .....	30
D - PHYSIOPATHOLOGIE .....	32
E - DIAGNOSTIC .....	34
F - TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX .....	35
a - Antalgiques de palier I .....	36
b - AINS par voie orale : en cure courte .....	37
c - AINS en topiques locaux .....	37
d - Antalgiques de palier II .....	38
e - Antalgiques de palier III .....	39
f - Infiltrations de dérivés cortisoniques en cas d'épanchement .....	39
g - Infiltrations intra-articulaires d'acide hyaluronique .....	40
h - PRP .....	41
G - TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX ET RECOMMANDATIONS .....	41
<b>3 - Arthrite psoriasique</b> .....	<b>42</b>
A - DÉFINITION .....	42
B - ÉPIDÉMIOLOGIE .....	43
C - FACTEURS DE RISQUE .....	43
D - PHYSIOPATHOLOGIE .....	44
E - DIAGNOSTIC .....	45
F - TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX .....	46
a - Arbre décisionnel .....	46
b - csDMARD .....	48
c - bDMARD .....	50
d - tsDMARDS .....	54
e - Rappels sur les traitements de crise et la corticothérapie .....	57
G - TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX ET RHD .....	61
<b>4 - Polyarthrite rhumatoïde</b> .....	<b>62</b>
A - DÉFINITION .....	62
B - ÉPIDÉMIOLOGIE .....	63
C - FACTEURS DE RISQUE .....	63
D - PHYSIOPATHOLOGIE .....	64
E - DIAGNOSTIC .....	68
F - TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX .....	69
a - Traitements symptomatiques .....	69
b - Critères de choix des traitements de fond .....	70

.....	71
c - Détails des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.....	71
G- TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX .....	73
<b>5 - Spondylarthrite ankylosante .....</b>	<b>74</b>
A - DÉFINITION .....	74
B - ÉPIDÉMIOLOGIE .....	76
C - FACTEURS DE RISQUE .....	76
D - PHYSIOPATHOLOGIE .....	77
E - DIAGNOSTIC .....	78
F - TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX .....	79
G- TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX .....	80
<b>II - GÉNÉRALITÉS SUR LA PHYTOTHÉRAPIE .....</b>	<b>81</b>
<b>1 - Définitions .....</b>	<b>81</b>
A - PHYTOTHÉRAPIE .....	81
B - PLANTE MÉDICINALE.....	81
C - DROGUE VÉGÉTALE .....	81
D - PHARMACOPÉE EUROPÉENNE.....	82
E - AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS .....	82
D - MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES.....	83
E - PRÉPARATIONS MAGISTRALES OU OFFICINALES.....	83
F - COMPLÉMENT ALIMENTAIRE .....	84
<b>2 - Origine et histoire de la phytothérapie .....</b>	<b>85</b>
<b>3 - Principales préparations autorisées.....</b>	<b>86</b>
<b>4 - INCONVÉNIENTS DE L'USAGE DES PLANTES .....</b>	<b>87</b>
<b>III - PLACE DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LES DOULEURS ARTICULAIRES .....</b>	<b>89</b>
<b>1 - Plantes utilisables dans les douleurs articulaires .....</b>	<b>89</b>
A - HARPAGOPHYTON OU HARPAGOPHYTUM.....	89
a - Classe botanique et parties utilisées .....	89
b - Habitat et botanique.....	89
c - Composition chimique.....	90
d - Propriétés pharmacologiques.....	90
e - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	91
f - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	91
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	91
B - FRÊNE.....	93
a - Classe botanique et parties utilisées .....	93
b - Habitat et botanique.....	93
c - Composition chimique.....	93
d - Propriétés pharmacologiques.....	94
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	94
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	94
g - Exemple de produit disponible sur le marché.....	95
C - CONSOUDE OFFICINALE.....	95
a - Classe botanique et parties utilisées .....	95
b - Habitat et botanique.....	95
c - Composition chimique.....	96
d - Propriétés pharmacologiques.....	96
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	96
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	97
g - Exemple de produit disponible sur le marché.....	97
D - CASSIS .....	97
a - Classe botanique et parties utilisées .....	97
b - Habitat et botanique.....	98

c - Composition chimique.....	98
d - Propriétés pharmacologiques.....	98
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	99
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	99
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	100
E - SAULE.....	100
a - Classe botanique et parties utilisées .....	100
b - Habitat et botanique.....	101
c - Composition chimique.....	102
d - Propriétés pharmacologiques.....	102
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	102
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	103
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	104
F - REINE DES PRÉS .....	104
a - Classe botanique et parties utilisées .....	104
b - Habitat et botanique.....	105
c - Composition chimique.....	105
d - Propriétés pharmacologiques.....	105
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	105
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	106
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	106
G - CURCUMA .....	107
a - Classe botanique et parties utilisées .....	107
b - Habitat et botanique.....	107
c - Composition chimique.....	107
d - Propriétés pharmacologiques.....	107
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	108
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	108
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	109
H - GINGEMBRE .....	110
a - Classe botanique et parties utilisées .....	110
b - Habitat et botanique.....	110
c - Composition chimique.....	111
d - Propriétés pharmacologiques.....	111
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	111
f - Effets indésirables, toxicité, précautions d'emploi et contre-indications.....	111
g - Exemple de produits disponibles sur le marché .....	112
I - ARNICA .....	112
a - Classe botanique et parties utilisées .....	112
b - Habitat et botanique.....	112
c - Composition chimique.....	113
d - Propriétés pharmacologiques.....	113
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	113
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	114
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	114
J - BOSWELLIA SERRATA.....	115
a - Classe botanique et parties utilisées .....	115
b - Habitat et botanique.....	115
c - Composition chimique.....	115
d - Propriétés pharmacologiques.....	115
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	116
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	116
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	117
K - ORTIE .....	117
a - Classe botanique et parties utilisées .....	117

b - Habitat et botanique.....	118
c - Composition chimique.....	118
d - Propriétés pharmacologiques.....	118
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	119
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	119
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	119
L - GAULTHÉRIE .....	120
a - Classe botanique et parties utilisées .....	120
b - Habitat et botanique.....	120
c - Composition chimique.....	121
d - Propriétés pharmacologiques.....	121
e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie.....	121
f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications.....	121
g - Exemples de produits disponibles sur le marché .....	122
<b>2 - Analyse de l'enquête réalisée .....</b>	<b>123</b>
<b>IV - CONCLUSION .....</b>	<b>136</b>
<b>V - BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>137</b>
<b>VI - ANNEXES .....</b>	<b>151</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ACP : American College of Rheumatology  
ACPA : Anticorps anti-peptide citrulliné  
ADCC : Cytotoxicité dépendante des anticorps  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
ALAT : Alanine amino-transférase  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ASAS : Assessment of Spondylarthritis International Society  
ASAT : Aspartate amino-transférase  
ATP : Adénosine triphosphate  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
AVK : Anti-vitamine K  
BMP-2 : Bone morphogenetic protein 2  
bDMARD : biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug  
CASPAR : Classification criteria for psoriatic arthritis  
CDC : cytotoxicité dépendante du complément  
COX : Cyclo-oxygénase  
csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug  
DAMP : Damaged associated molecular pattern  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
DGCCRF : Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes  
ELISA : Enzyme-linked immuno-sorbent assay  
EMA : Agence européenne des médicaments  
ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy  
EULAR : European League Against Rheumatism  
HLA : Human leukocyte antigen  
HMPC : Committee on Herbal Medicinal Product  
IFN : Interféron  
IFOP : Institut français d'opinion publique  
IL : Interleukine  
IMC : Indice de masse corporelle  
INR : International normalized ratio  
IPDE : Inhibiteur de phosphodiesterase  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
JAK / JAKi : Janus kinase / inhibiteur de Janus kinase  
LP : Libération prolongée  
LT : Lymphocyte  
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
MMP : Métalloprotéase  
NAL : Numération absolue des lymphocytes  
NAN : Numération absolue des neutrophiles  
NK : Natural killer  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OPG : Ostéoprotégérine  
PAMP : Pathogen associated molecular pattern  
PR : Polyarthrite rhumatoïde  
Prg 4 : Protéoglycane 4

PRP : Plasma riche en plaquettes  
RANK-L : Ligand de RANK  
RF : Facteur rhumatoïde  
SpA : Spondylarthrite  
TGF : Facteur de croissance tumorale  
TIMP : Tissue inhibitors of metalloproteases  
TLR : Toll like receptor  
TNF : Facteur de nécrose tumorale  
tsDMARD : targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug  
VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



## **LISTE DES FIGURES**

- Figure 1 : Schéma d'une articulation
- Figure 2 : Composition du cartilage
- Figure 3 : Prévalence de l'arthrose diagnostiquée en fonction du sexe et de l'âge au Canada
- Figure 4 : Psoriasis
- Figure 5 : Cascade inflammatoire dans l'arthrite psoriasique
- Figure 6 : Arbre décisionnel thérapeutique de la prise en charge de l'arthrite psoriasique
- Figure 7 : Méthotrexate sous forme de solution injectable en stylo prérempli
- Figure 8 : Mécanisme d'action de l'étanercept
- Figure 9 : Mécanisme d'action de l'abatacept
- Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de kinases
- Figure 11 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes
- Figure 12 : Différents types de glucocorticoïdes et leurs propriétés
- Figure 13 : Aspect cushingoïde chez un patient sous corticothérapie
- Figure 14 : Régime méditerranéen
- Figure 15 : Cascade inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde
- Figure 16 : Rôle de la citrullination dans l'apparition d'ACPA conduisant à l'atteinte articulaire
- Figure 17 : Déformations des mains d'un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde
- Figure 18 : Critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde
- Figure 19 : Arbre de décision pour les traitements de la polyarthrite rhumatoïde
- Figure 20 : Mécanisme d'action de rituximab
- Figure 21 : Classification des spondylarthrites
- Figure 22 : Orteil en saucisse
- Figure 23 : Posture d'un patient atteint
- Figure 24 : Critères de classification des spondylarthrites axiales selon l'ASAS
- Figure 25 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge des spondylarthrites
- Figure 26 : Racine secondaire tubérisée séchée
- Figure 27 : Fruit de l'harpagophytum (A) et ses feuilles et fleurs (B)
- Figure 28 : Arkogélules® BIO Harpagophytum
- Figure 29 : Dolosoft®
- Figure 30 : *Fraxinus angustifolia*
- Figure 31 : Frêne Ilapharm®
- Figure 32 : Consoude officinale
- Figure 33 : DrTheiss® Baume à la Grande Consoude
- Figure 34 : Feuilles et fruits du cassissier
- Figure 35 : Aragan FlexProtect®
- Figure 36 : Arkogélules® BIO Cassis
- Figure 37 : *Salix fragilis* L.
- Figure 38 : Feuilles et rameaux de *Salix purpurea* L.
- Figure 39 : *Salix daphnoides* Vill.
- Figure 40 : Phytostandard® Harpagophytum / Saule
- Figure 41 : Herbiolys® Saule blanc
- Figure 42 : Reine des prés
- Figure 43 : Arkopharma® Reine des prés
- Figure 44 : Herbiolys® Reine des prés
- Figure 45 : Rhizome et poudre de *Curcuma longa* L.
- Figure 46 : Granions® Chondrostéo Fort +
- Figure 47 : Arkogélules® Curcuma pipérine
- Figure 48 : Naturactive Curcuma et gingembre®
- Figure 49 : Arnica des montagnes
- Figure 50 : Artensium®

Figure 51 : Gel à l'arnica  
Figure 52 : *Boswellia serrata* et sa résine  
Figure 54 : Nutrixeal Boswemax®  
Figure 54 : Physiomance Boswellia®  
Figure 55 : Feuille d'*Urtica dioica* L.  
Figure 56 : GoPhyto® Feuilles d'ortie  
Figure 57 : Biofloral® Ortie Silice Solution buvable bio  
Figure 58 : Feuilles (a), fleurs (b) et fruits (c) de gaulthérie  
Figure 59 : Huile essentielle de gaulthérie Pranarom®  
Figure 60 : Chondrostéo® gel de massage  
Figure 61 : Visuel de la publication Facebook  
Figure 62 : Tableau du sexe des répondants au questionnaire  
Figure 63 : Histogramme des âges des répondants au questionnaire  
Figure 64 : Histogramme du nombre de personnes souffrant de pathologies en fonction de leur âge  
Figure 65 : Diagramme des catégories socio-professionnelles de l'ensemble des participants  
Figure 66 : Diagramme des catégories socio-professionnelles des personnes ayant déclaré souffrir de douleurs articulaires  
Figure 67 : Évaluation du niveau de douleurs des répondants souffrant de pathologies articulaires  
Figure 68 : Diagramme de la représentation des pathologies  
Figure 69 : Diagramme des médicaments utilisés en cas de crise douloureuse  
Figure 70 : Répartition des sources d'information selon le nombre de répondants  
Figure 71 : Intérêt des personnes souffrant de pathologies articulaires sur l'utilisation de plantes  
Figure 72 : Diagramme du pourcentage de patients ayant eu recours aux plantes pour soulager leurs douleurs articulaires  
Figure 73 : Diagramme du niveau de satisfaction suite à l'usage de plantes  
Figure 74 : Répartition des préparations utilisées par les répondants  
Figure 75 : Répartition des plantes utilisées par les répondants  
Figure 76 : Répartition des répondants en fonction de leur souhait de recommander les plantes  
Figure 77 : Répartition des répondants souhaitant essayer les plantes

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Différentes formes d'arthrite psoriasique

Annexe 2 : Critères CASPAR

Annexe 3 : Liste des biosimilaires en rhumatologie

Annexe 4 : Questions à poser chez un patient souffrant de lombalgie

## INTRODUCTION

Selon l'IFOP, un français sur deux souffre de douleurs articulaires. Cet institut estime aussi que huit français sur dix vont ressentir des douleurs articulaires au cours de leur vie. Ces douleurs peuvent avoir un véritable impact sur la vie quotidienne du patient, que ce soit sur son sommeil, ses loisirs, sa vie familiale ou encore professionnelle. Ces répercussions nécessitent de traiter les patients afin de les éviter ou du moins, de les atténuer. Les traitements actuels sont spécifiques, et montrent un certain nombre d'effets indésirables. C'est pourquoi les patients recherchent de plus en plus de méthodes complémentaires, comme la phytothérapie, pour se soigner.

Le recours à la phytothérapie, quant à lui, est en plein essor. Cette croissance témoigne de la volonté de se soigner à l'aide de méthodes naturelles. Cela a été confirmé par un sondage IPSOS. En effet, 41 % des français déclarent utiliser des remèdes naturels pour se soigner. L'argument avancé par ces français qui en font l'usage est que la phytothérapie est moins nocive pour le corps que les traitements dits "classiques". Il y a derrière cet argumentaire la volonté de se soigner par des produits d'origine végétale, sans produits chimiques. Les femmes sont les premières consommatrices, suivies depuis quelques années par les hommes.

Il est cependant important de rappeler que cette thèse n'a pas pour but de parler de phytothérapie en tant que concurrente et alternative aux traitements conventionnels. Le but de cette thèse est de pouvoir proposer des solutions complémentaires, pouvant soulager les maux de patients atteints de pathologies articulaires, tout en se basant sur des données scientifiques de la littérature. J'ai choisi de traiter ce sujet car, dans mon exercice quotidien de la pharmacie, j'ai pu observer une demande croissante de mes patients concernant cette problématique.

Dans un premier temps, les quatre pathologies sélectionnées dans le cadre de ce travail seront étudiées : l'arthrose, le rhumatisme psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Ensuite, nous aborderons la phytothérapie : sa définition, son histoire et ses inconvénients. Puis, un point sera fait plante par plante sur les études et les résultats obtenus quant à leur efficacité dans ces pathologies. Pour finir, les réponses obtenues à mon questionnaire seront analysées.

## **I - Généralités sur les pathologies articulaires**

### **1 - L'articulation**

#### **A - Généralités sur le système articulaire**

Les articulations sont des éléments essentiels à la mobilité. Elles constituent un point de contact entre deux ou plusieurs os (1), ce qui permet la mise en route des mouvements : marcher, plier un membre, etc. Les articulations sont également essentielles pour prévenir tout risque de blessure, notamment en maintenant les os ensemble et en évitant donc, par exemple, un déboîtement.

Dans le corps humain, les articulations n'ont pas toutes la même conformation. Cette diversité conformationnelle permet de déterminer le sens et le degré de mouvement relatif à chaque partie du corps : flexion et extension pour le genou, rotation interne et externe pour l'épaule. (2)

Ainsi, il est essentiel de noter que chaque articulation qui nous constitue est différente. Cependant, il est possible de les classer de deux manières : en fonction de leur histologie et de leur aspect fonctionnel. (3) Concernant l'aspect histologique, elles peuvent être fibreuses, cartilagineuses ou synoviales. Dans la classification fonctionnelle, on retrouve des articulations de type synarthrose qui ne permettent aucun mouvement, amphiarthrose qui permettent des mouvements partiels ou bien diarthrose qui permettent des mouvements plus libres. Il est possible de combiner ces deux classifications pour retrouver les trois grands types d'articulations constitutifs du corps humain :

- Les synarthroses, aussi appelées articulations fibreuses,
- Les amphiarthroses, aussi appelées articulations cartilagineuses,
- Les diarthroses, aussi appelées articulations synoviales.

Les articulations synoviales sont les seules articulations qui possèdent une capsule articulaire. Les autres articulations sont dites "solides". (4)

Une autre différence qui peut être détectée est la localisation de ces trois types d'articulations. Les articulations fibreuses sont retrouvées au niveau des sutures crâniennes et des zones articulaires entre les dents et la mandibule. Les articulations cartilagineuses sont présentes au niveau de l'articulation distale entre le tibia et la fibula, de la symphyse pubienne et des vertèbres. Les articulations synoviales se trouvent au niveau du coude, du genou, des épaules et des chevilles, entre autres. (5)

Ici, nous allons nous intéresser essentiellement aux articulations cartilagineuses et synoviales qui sont celles qui vont être majoritairement touchées dans les pathologies qui seront décrites.

#### **B - Physiologie d'une articulation normale**

##### **a - Capsule articulaire et membrane synoviale**

L'ensemble de la cavité articulaire est délimité par la capsule articulaire. (6) Cette capsule est formée par 2 couches.

Tout d'abord, la couche fibreuse, qui est du tissu conjonctif dense, qui s'insère directement sur les os. Cette couche permet d'unir les os de l'articulation entre eux et donc de prévenir les luxations. Elle va aussi définir l'amplitude du mouvement.

La seconde couche que l'on retrouve est la membrane synoviale (7), elle est plus interne et vient tapisser l'intérieur de l'articulation. (1) Il n'est pas rare de la retrouver autour de certains tendons et donc de former une gaine synoviale pour faciliter les mouvements. Cette membrane synoviale présente une couche sous-intimale, constituée essentiellement de cellules fibroblastiques, en contact avec la surface articulaire. C'est notamment à ce niveau que l'on retrouve le système vasculaire de l'articulation. Ensuite, il y a la couche bordante qui est en contact avec la cavité articulaire. Celle-ci est riche en acide hyaluronique et on y retrouve des synoviocytes de type A, donc de type macrophagique, et de type B, donc fibroblastique. La membrane synoviale est l'élément de l'articulation permettant le processus de réparation et d'élimination de tout élément étranger ; elle est le siège de l'immunité dans l'articulation. (8)

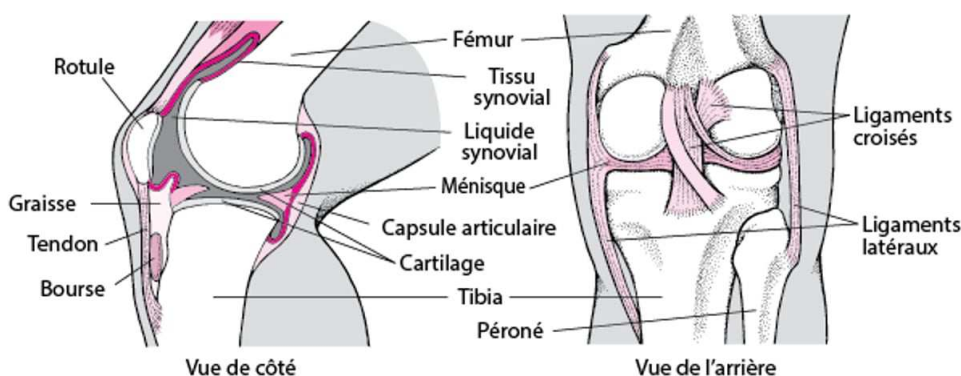


Figure 1 : Schéma d'une articulation (2)

## **b - Cartilage**

Le cartilage articulaire, aussi appelé cartilage hyalin, est l'un des éléments essentiels de l'articulation. Il se trouve dans la cavité articulaire, et tapisse les surfaces osseuses articulaires. Son rôle est d'améliorer le glissement entre les os, d'adopter le rôle d'amortisseur lors de chaque mouvement. (1) Toutefois, sa fonction première est de protéger les os de toute érosion, pouvant être causée par des frictions avec un autre os de l'articulation, lorsqu'un mouvement est effectué.

Le cartilage d'une articulation synoviale se différencie de celui d'une articulation cartilagineuse. En effet, pour une articulation cartilagineuse, le cartilage est continu entre les deux os, ce qui ne permet pas ou peu de mouvement, contrairement aux articulations synoviales où le cartilage est discontinu. (6)

Ce cartilage est une surface lisse, qui peut être de couleur bleu nacré, voire rose transparent. Son épaisseur oscille entre 0,1 mm et 5 mm. Plus l'articulation est sollicitée, plus son épaisseur est importante. Le cartilage n'est pas innervé et n'est pas vascularisé, il va être nourri exclusivement par le liquide synovial. Le cartilage est composé de fibres, de matrices extracellulaires et de cellules. Nous allons maintenant voir sa composition en détail.

Tout d'abord, il est constitué de protéoglycanes, qui correspondent à une association entre des glycosaminoglycanes polysulfatés et des protéines. Ces protéoglycanes sont des chaînes glucidiques chargées négativement qui vont être fixées par des molécules d'acide hyaluronique. Cet ensemble de protéoglycanes et d'acide hyaluronique va venir s'entrelacer

avec les fibres de collagène pour former une matrice fibre-gel, appelée matrice extracellulaire. Les charges négatives de cet ensemble vont venir attirer les molécules d'eau et favoriser leur rétention. Cette présence de molécules d'eau permet d'obtenir un premier niveau de résistance à la compression.

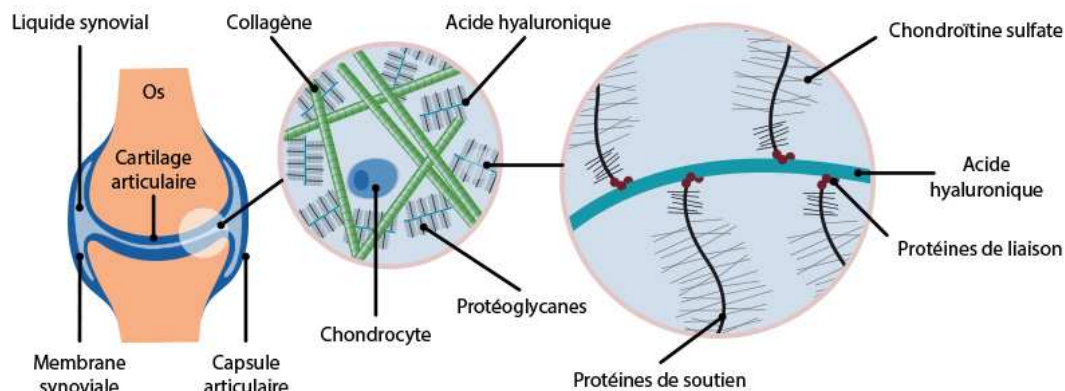


Figure 2 : Composition du cartilage (9)

Ensuite, le cartilage est constitué de fibres. Ces fibres sont du collagène de type II principalement, mais on retrouve également du collagène de type VI, IX, X, XI, XII et XIV. Ces fibres vont se lier au gel par des liaisons covalentes via le collagène de type IX. On peut distinguer 4 zones au niveau du cartilage, qui vont être définies en fonction de l'agencement des fibres et de leur localisation :

- Zone I ou zone superficielle : les fibres y sont arrangées sous forme d'arceaux, et de manière tangentielle à la surface. Cet arrangement procure une résistance aux forces de cisaillement.
- Zone II de transition ou zone intermédiaire : on a un réseau de fibres imbriqué dans le gel.
- Zone III radiale ou profonde et zone IV calcifiée : dans ces deux zones, les fibres sont perpendiculaires à l'os sous-chondral dans lequel elles s'imbriquent.

Ces différentes zones procurent un second niveau de résistance mécanique à la déformation et à la compression.

Enfin, le cartilage est composé de cellules qui lui sont propres, les chondrocytes. Ces cellules sont enchâssées dans la matrice extracellulaire. Les chondrocytes n'ont pas de division cellulaire, ce qui explique que le cartilage se régénère peu et difficilement. (10)

### c - Liquide synovial

Le liquide synovial, aussi appelé synovie, est un liquide jaune pâle, de consistance plutôt épaisse, produit par la membrane synoviale. La synovie permet la nutrition du cartilage en apportant tous les éléments dont il a besoin, étant donné que le cartilage articulaire ne contient aucun vaisseau sanguin. Elle a aussi le rôle de lubrifiant dans l'articulation afin de réduire la friction entre deux os. Ainsi, la synovie permet de résister aux forces de cisaillement et de compression causées par le mouvement. (6,9)

Le liquide synovial est composé de sérum physiologique, de protéines sériques, d'acide hyaluronique, de lipides et de lubricine.

Parmi les protéines sériques, on retrouve majoritairement l'albumine qui véhicule les substances nutritives ou immunitaires au sein de l'articulation.

Ensuite, l'acide hyaluronique est une molécule de haut poids moléculaire (5000 kDa) et très hydrophile. Cela veut donc dire qu'une molécule d'acide hyaluronique peut lier jusqu'à 5000 molécules d'eau, ce qui va donner la viscosité et l'aspect géliné de la synovie.

Parmi les lipides, on retrouve des phospholipides amphiphiles. Ceux-ci forment plusieurs couches planes empilées à la surface du cartilage et donnent les propriétés lubrifiantes de la synovie. Plus il y a de couches planes empilées, moins il y a de friction.

Pour finir, on retrouve la lubricine qui est une glycoprotéine produite par le gène protéoglycane 4 (Prg4), exprimé par les synoviocytes. Cette lubricine recouvre les surfaces du cartilage et de la membrane synoviale. Cela se fait notamment via son domaine vitronectin-like qui lui permet de se lier à la matrice extracellulaire et aux couches lipidiques de la synovie. Elle empêche l'adhérence de molécules aux surfaces cartilagineuses pour éviter les adhérences anormales, tout en contribuant à limiter les frottements. Elle est reconnue comme étant un protecteur articulaire majeur, limitant l'usure du cartilage. (10)

#### **d - Ligaments, os et tendons**

Les os sont un tissu conjonctif minéralisé de soutien permettant l'insertion de différents éléments anatomiques tels que les muscles, les tendons et les ligaments. Ces différents éléments s'articulent entre eux avec, tout d'abord, les muscles qui s'insèrent sur l'os via le tendon puis les ligaments qui stabilisent les os entre eux. Ainsi, ils permettent d'éviter un éventuel déboîtement. (1)

Les ligaments sont des tissus fibreux. Il existe trois types de ligaments en fonction de leur localisation :

- Ligament extrinsèque, à l'extérieur de la capsule articulaire ;
- Ligament intrinsèque qui est l'un des constituants de la capsule articulaire ;
- Ligament intracapsulaire qui se trouve dans la capsule articulaire. (6)

Le tendon est un tissu de connexion dense qui permet de connecter et d'articuler le muscle à l'os. Le muscle, quant à lui, est un tissu de fibres qui a la faculté de se contracter pour produire un mouvement.

## **2 - Arthrose**

### **A - Définition**

D'après l'OMS (11), l'arthrose est une affection chronique dégénérative des articulations qui est responsable de douleurs dites mécaniques, de gonflements et de raideurs. C'est une pathologie qui se caractérise par des périodes de poussées et des périodes d'accalmie. Les douleurs apparaissent généralement à l'effort et diminuent au repos. La raideur est présente surtout le matin et disparaît après 30 minutes. Le patient peut aussi présenter des crépitements lors de la mise en mouvement de son articulation. L'arthrose va empêcher la réalisation de nombreux mouvements, ce qui, à long terme, peut avoir une répercussion sur la santé mentale du patient, du fait de la restriction de certaines tâches quotidiennes. L'arthrose touche l'ensemble des composants de l'articulation et peut être localisée au niveau du genou (gonarthrose), des hanches (coxarthrose), de la colonne vertébrale, des mains, des pieds et des épaules, etc. Elle peut toucher une ou plusieurs articulations. (12)

L'arthrose est une maladie dégénérative et chronique du cartilage qui peut s'accompagner d'une réaction inflammatoire causée par l'usure prématurée du cartilage, à cause d'un stress inhabituel ou bien d'une blessure au niveau de l'articulation. (13) Cette usure prématurée s'explique par un ensemble de phénomènes mécaniques et biochimiques qui vont entraîner un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des chondrocytes, cellules constitutives du cartilage. Ce déséquilibre penche en faveur de la dégradation des chondrocytes et par conséquent de la destruction du cartilage et par la suite de l'os sous-chondral. (14)

## **B - Épidémiologie**

Au niveau mondial, l'arthrose touche 528 millions de personnes, avec une prédominance féminine. Environ 60 % des personnes touchées sont des femmes. De plus, 73 % des personnes souffrant d'arthrose ont plus de 60 ans. Les articulations les plus touchées sont dans l'ordre : le genou, la main et la hanche.

Dans les années futures, grâce aux innovations médicales, la population va globalement vivre plus longtemps. Par conséquent, on pourra observer son vieillissement. De plus, la prévalence de l'obésité est en augmentation dans le monde. On peut donc s'attendre à observer une augmentation de la prévalence de l'arthrose dans les années à venir. (11)

Au niveau de la France, l'arthrose touche 17 % des Français, soit environ 10 millions de personnes. Les estimations sont à la hausse pour les projections de 2030 ; on estime que l'arthrose touchera 22 % de nos concitoyens. Elle est l'une des principales causes d'invalidité et la seconde cause de consultation en médecine générale, après les pathologies cardiovasculaires. (14)

## **C - Facteurs de risque**

Parmi les différents facteurs de risque liés à l'arthrose, on retrouve premièrement l'âge. (11) Il est admis que, de manière générale, l'incidence augmente à partir de l'âge de 60 ans.

Dans un second temps, le surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et l'obésité ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) sont un réel risque de déclenchement de l'arthrose, à cause des contraintes mécaniques liées aux poids exercés sur les articulations. Ce facteur de risque peut s'expliquer par la présence augmentée de tissus graisseux, contenant des adipokines. Or, ces adipokines sont capables de stimuler les chondrocytes et de les faire entrer dans un processus arthrosique. Il est également admis que le syndrome métabolique, qui est une association de dyslipidémie, d'insulino-résistance, d'hypertension artérielle ou d'obésité, est un facteur de risque d'arthrose. (15)

Dans un troisième temps, l'hérédité joue un rôle prépondérant dans l'apparition de l'arthrose puisqu'il existe un polymorphisme génétique, avec notamment des facteurs génétiques de susceptibilité. Ainsi, il n'est pas rare de retrouver des familles avec une prévalence arthrosique plus élevée que dans la population générale.

Dans un quatrième temps, l'arthrose touche plus les femmes que les hommes ; le sexe féminin est donc un facteur de risque, surtout après la ménopause.

Dans un cinquième temps, les excès de contraintes mécaniques sont un facteur de risque. Parmi les excès de contraintes mécaniques, on retrouve les microtraumatismes répétés, le

port de charges lourdes et les pathologies entraînant des contraintes articulaires comme des *genu varum* ou *valgum*. (16) On peut l'expliquer par le fait que les chondrocytes agissent comme de véritables mécanorécepteurs et répondent à ces sollicitations mécaniques par un message biochimique induisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes protéolytiques. (15)

Dans un sixième temps, l'ethnie joue un rôle. En effet, certaines ethnies sont plus enclines à développer de l'arthrose, c'est le cas, par exemple, des populations caucasiennes pour l'arthrose digitale et la coxarthrose, en comparaison avec les populations asiatiques.

Dans un septième temps, certaines études ont observé une association entre le tabagisme et une moindre fréquence de certains types d'arthrose comme la coxarthrose et la gonarthrose. Cependant, cela ne permet pas de conclure que le tabac protège contre l'arthrose. Cependant, fumer est aussi un risque de développer de l'arthrose douloureuse.

Dans un huitième temps, la densité et la masse osseuses sont aussi un risque. En effet, plus la masse osseuse est élevée, plus le risque de coxarthrose et de gonarthrose augmente. (17)

En fonction de ces différents facteurs, on est donc capable de dégager trois types d'arthrose dites "primitives" :

- Arthrose liée au vieillissement,
- Arthrose métabolique,
- Arthrose post-traumatique.

Un même patient peut être touché par plusieurs de ces arthroses. Il existe aussi des arthroses secondaires, qui apparaissent à la suite d'une première pathologie, souvent des arthropathies destructrices comme des arthrites septiques, la polyarthrite rhumatoïde, etc. (16)

Pour illustrer avec des chiffres certains des facteurs évoqués, il convient de se pencher sur une étude réalisée entre 2016 et 2017 par l'agence de santé publique canadienne, pour établir l'impact de l'arthrose sur la population canadienne. Il en découle l'histogramme suivant de la prévalence de l'arthrose diagnostiquée en fonction du sexe et de l'âge.

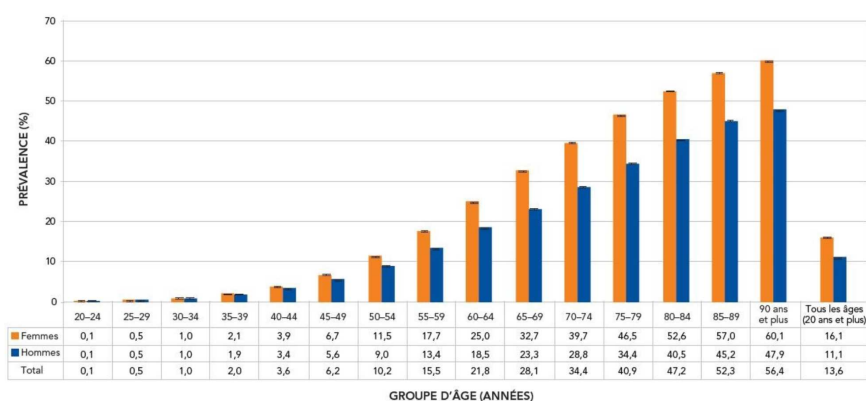


Figure 3 : Prévalence de l'arthrose diagnostiquée en fonction du sexe et de l'âge au Canada (18)

On observe bien que la prévalence augmente avec l'âge : 6,2 % des personnes sont touchées entre 45 et 49 ans et 47,2 % des 80-84 ans. Ensuite, on voit bien que le sexe féminin est un facteur de risque car dans chaque catégorie d'âge, les femmes sont plus touchées que les hommes. (18)

## D - Physiopathologie

Tout au long de la vie, les articulations vont subir du stress de différentes origines : mécanique, inflammatoire, métabolique. Ces stress vont évidemment engendrer des réponses de l'organisme à plusieurs niveaux. Tout d'abord, on aura la production d'enzymes protéolytiques comme les métalloprotéases (MMP) qui sont responsables de la destruction des fibres de collagène et de protéoglycanes. La résultante est la destruction du cartilage et donc la production de débris cartilagineux. Ces débris sont considérés comme des corps étrangers et entraînent le recrutement de cellules immunitaires au niveau de la membrane synoviale, provoquant son inflammation. (16) Pour résister à toutes ces contraintes, notamment les contraintes mécaniques, l'os sous-chondral va se remodeler, pouvant conduire à des excroissances nommées ostéophytes.

Le cartilage joue un rôle central dans cette maladie. L'homéostasie entre l'anabolisme et le catabolisme de celui-ci est nécessaire afin de conserver une articulation saine. Une rupture de cette homéostasie peut déclencher l'arthrose. (19)

En réalité, l'arthrose concerne l'ensemble de l'articulation et chaque élément la constituant a un rôle à jouer dans le processus arthrosique. Il convient de les détailler un par un.

### Le cartilage

Le facteur déclencheur de la modification du cartilage est un stress, souvent mécanique. Le cartilage peut être sain et sur-sollicité ou bien être déjà fragilisé et être sollicité de manière normale. Les chondrocytes, agissant comme des mécanorécepteurs, vont capter ces contraintes mécaniques et déclencher une réponse de l'organisme. La première réponse de l'organisme est le remodelage de la matrice extracellulaire, grâce aux tissus environnants qui vont fournir les éléments matriciels nécessaires.

À force de sollicitations, des fentes et des fissures vont faire leur apparition au niveau de l'os, se transformant en lésions. Ces lésions vont être comblées par des caillots, permettant l'invasion de cellules mésenchymateuses qui vont se transformer en chondrocytes, on a donc une invasion de chondrocytes.

Dans un même temps, malgré la réaction de l'organisme, la matrice est touchée et présente des modifications, notamment au niveau de son osmolarité. Ce changement de perméabilité rend la matrice extracellulaire plus vulnérable aux sollicitations mécaniques.

Pour répondre à cette problématique, les chondrocytes qui prolifèrent vont sécréter des facteurs cataboliques et anaboliques. Ils forment des clusters au niveau des zones cartilagineuses atteintes par les dégâts mécaniques. Ces nouveaux chondrocytes sont dits arthrosiques et se différencient des chondrocytes "normaux" au niveau phénotypique. En effet, ils ont moins de récepteurs anaboliques à leur surface et sont donc plus enclins à entrer dans un processus de catabolisme.

De plus, ils vont produire des molécules telles que les métalloprotéases, notamment MMP-13, qui vient dégrader la matrice du cartilage. Ils produisent du NO et de l'IL-1 $\beta$  qui sont responsables de la dégradation de la matrice. Ils synthétisent de l'IL-1 qui induit l'expression de MMP et donc détruit à nouveau le cartilage. On entre donc dans un véritable catabolisme du cartilage.

En outre, dans l'arthrose, les TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases) sont réduits, or ils sont censés inhiber les MMP, aggravant encore une fois la dégradation du cartilage. On peut donc voir que l'articulation entre dans un cercle auto-entretenu de dégradation cartilagineuse.

Au fur et à mesure de l'avancée de la pathologie, le catabolisme des chondrocytes prend le pas sur leur anabolisme, les chondrocytes entrent en apoptose. La couche de cartilage va se réduire petit à petit, laissant place à un os dépourvu de cartilage.

### **Ligaments et ménisques**

Les ligaments et les ménisques vont subir des lésions similaires à celles du cartilage. Les débris cartilagineux accumulés forment des cristaux d'hydroxyapatite et de calcium pyrophosphate dihydraté. Ces deux éléments sont responsables de la calcification des ligaments. En outre, ces cristaux ne sont pas des éléments constitutifs du corps humain, c'est pourquoi ils donnent lieu à une réponse immunitaire via la stimulation des récepteurs toll-like (TLR) des chondrocytes et des cellules synoviales. Des médiateurs de l'inflammation sont donc produits, notamment IL-1 et IL-18. (20)

### **Os sous-chondral**

Les différentes cytokines inflammatoires citées précédemment ne vont pas agir uniquement au niveau des chondrocytes, mais aussi au niveau des ostéoblastes (cellules osseuses peu différenciées qui permettent de synthétiser la matrice osseuse). Dans un contexte arthrosique, les ostéoblastes sont différents au niveau métabolique et morphologique. Ils sont plus petits et allongés. Ils synthétisent de manière augmentée des métalloprotéases de type MMP-2 qui vont détruire les protéoglycanes matriciels.

À propos du mécanisme de formation des os, il faut savoir qu'il y a un équilibre entre la résorption osseuse et la production osseuse. Ce mécanisme passe par la voie RANK/RANK-L et le récepteur OPG (ostéoprotégérine) qui est produit par les ostéoblastes. RANK-L vient se fixer sur son récepteur RANK, ce qui induit la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes. Les ostéoclastes induisent la résorption osseuse. Or, dans l'arthrose, l'ensemble de ce mécanisme est dérégulé. Les chimiokines et cytokines produites par les ostéoblastes, telles que MMP-1 et MMP-3, vont venir dégrader l'os et le cartilage, causant ainsi des variations de l'aspect de l'os, mais aussi de sa densité. L'os étant peu à peu détruit, des facteurs de croissance tels que BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein) produits par les chondrocytes vont permettre de former à nouveau l'os résorbé, mais parfois de manière anarchique, menant à la formation d'ostéophytes. Les ostéophytes sont des excroissances osseuses localisées au niveau des articulations. (20)

### **La synovie**

La présence de débris cartilagineux fait intervenir le système immunitaire, qui les reconnaît comme des corps étrangers. Ainsi, au niveau de la synovie, on retrouve de nombreuses cellules de l'immunité, notamment des macrophages de type M1 et M2. Ces macrophages sont responsables de la production de cytokines inflammatoires telles que : IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-3, MMP-9, TNF- $\alpha$  et IL-1. De plus, des lymphocytes de type Th1 et Th2 sont aussi présents. Les différents médiateurs et cytokines produits sont capables de diffuser et d'avoir une action au niveau :

- Des chondrocytes avec leur activation qui va engendrer la synthèse de MMP. Leur apoptose est aussi activée et donc au total, cela entraîne une dégradation du cartilage,
- Des vaisseaux avec la stimulation de l'angiogenèse et donc l'afflux d'éléments immunitaires. (20)

## Les vaisseaux et les nerfs

Le stress mécanique forme des microfissures au niveau de l'os et celles-ci forment des canaux dans lesquels vont s'infiltrer des microvaisseaux. Cette angiogenèse est possible grâce à l'expression du facteur VEGF (vascular endothelial growth factor). Une innervation est aussi observable suite à l'expression du NGF (Nerve Growth Factor). Cette invasion vasculaire et nerveuse va permettre de véhiculer des molécules pro-inflammatoires et d'augmenter l'activité des ostéoclastes. Cet ensemble contribue au processus de dégradation du cartilage et d'arthrose. (20)

## E - Diagnostic

### Interrogatoire

Il convient tout d'abord de rappeler que l'arthrose est une maladie évolutive, pouvant évoluer par poussées. Ainsi, les patients vont décrire une douleur qui apparaît et qui disparaît. Elle est caractérisée par des raideurs matinales, censées disparaître au bout de 30 minutes. Le patient peut aussi avoir un gonflement au niveau de l'articulation douloureuse (21). Le rôle du praticien va être de mener un interrogatoire. Ce professionnel peut être un rhumatologue ou bien un médecin généraliste.

Le praticien va commencer par questionner le patient afin de détecter des douleurs, des sensations de gêne au niveau des articulations. Il va aussi chercher à savoir si ces douleurs sont d'apparition dites brutales ou bien progressives. La seconde partie de l'investigation se résume en la recherche du contexte d'apparition des douleurs : manifestation après une activité physique, une marche prolongée, la montée des escaliers, après une station assise prolongée, au moment de se lever, etc.

Puis, le praticien va essayer de voir par l'interrogatoire si l'amplitude de mouvement des articulations est touchée, notamment en s'appuyant sur des activités concrètes de la vie quotidienne qui sont devenues difficilement réalisables comme par exemple :

- Arthrose digitale : attacher des boutons, écrire, tricoter ;
- Coxarthrose : marcher, s'asseoir ;
- Gonarthrose : monter les escaliers, s'accroupir, se lever d'une chaise ;
- Arthrose des cervicales : fixer un écran de longues heures, faire des mouvements brusques en tournant la tête ;
- Arthrose de la colonne vertébrale : rester debout, rester assis de longues heures, passer l'aspirateur ;
- Arthrose du pied : sensation d'instabilité, rester en position debout. (21)

Bien évidemment, les questions sont à adapter en fonction de la localisation des douleurs décrites par le patient. Dans l'arthrose, une notion est importante, il s'agit de la notion de "déroutage". Elle correspond au réveil de certaines douleurs à la suite d'une mise en mouvement après une période de repos prolongée. (22) Puis, il va chercher à savoir si les douleurs décrites sont soulagées au repos, ce qui est le cas dans l'arthrose. Le professionnel de santé doit également chercher à évaluer l'impact sur la qualité de vie du patient et donc par la suite, adapter les thérapeutiques à mettre en place. Il n'est pas rare de voir des patients réveillés la nuit par leur douleur, voyant ainsi leur qualité de sommeil altérée. (21)

## Examen clinique

Pour pouvoir confirmer ou infirmer son diagnostic, le professionnel de santé a, à sa disposition, l'examen clinique. Celui-ci va concerner l'aspect moteur et fonctionnel de l'articulation. Par conséquent, il va rechercher différents signes d'arthrose en mobilisant directement l'articulation concernée. Dans un premier temps, il va voir s'il y a une douleur à la suite d'une pression ou de la mobilisation de l'articulation. Puis, l'amplitude du mouvement va être évaluée ; elle sera diminuée en cas d'arthrose. (21)

Dans un second temps, lors de la mobilisation de l'articulation, il peut aussi rechercher la présence de crépitements articulaires, c'est-à-dire une sensation de grincement, un son de craquement émis lors de la mise en mouvement.

Dans un troisième temps, le praticien va pouvoir évaluer l'aspect visuel de l'articulation, avec notamment la présence d'une tuméfaction ou d'un gonflement de celle-ci. Ce gonflement serait synonyme d'un épanchement de synovie. Dans certains cas, l'articulation peut même être déformée, à cause d'une excroissance osseuse, c'est notamment le cas pour l'arthrose digitale. (22)

## Imagerie

Un dernier examen essentiel permet de s'assurer du diagnostic de l'arthrose et de discriminer toute autre pathologie. Il s'agit de la radiographie. Elle permet d'obtenir une image de l'os et du cartilage, pour voir une éventuelle atteinte. C'est un examen d'imagerie qui est réalisé systématiquement. Grâce à celui-ci, les éléments suivants vont être recherchés :

- **Pincement articulaire** : c'est un terme radiologique décrivant une diminution du cartilage et, par conséquent, la diminution de la zone de jonction entre deux os.
- **Ostéosclérose** : il s'agit d'une zone blanche au niveau de la radiographie, indiquant un durcissement de l'os sous le cartilage et donc qu'un processus arthrosique est en cours.
- **Géodes** : elles correspondent à des cavités dans l'os chondral, conséquentes à l'arthrose (d'autres maladies peuvent en être la cause, comme la polyarthrite rhumatoïde).
- **Ostéophytes** : ce sont des excroissances osseuses au niveau des articulations. (22)

La présence de ces différents éléments permet de confirmer le diagnostic de l'arthrose, en complément de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

D'autres examens peuvent être envisagés, notamment en cas d'arthrose précoce ou en cas de recherche de pathologies associées. Il s'agit du scanner et de l'IRM.

La biologie ne sera pas abordée car aucun test biologique ne permet de confirmer un diagnostic d'arthrose.

## F - Traitements médicamenteux

Dans la plupart des cas, un traitement médicamenteux peut être envisagé, mais il ne doit pas se substituer aux différentes règles hygiéno-diététiques qui seront décrites juste après. Il vient uniquement en complément, en cas de besoin. L'objectif de la mise en place d'un traitement est de limiter au maximum la douleur et les retentissements néfastes sur la vie quotidienne du patient.

Ainsi, dans l'arthrose, il est fréquent de retrouver ce type de traitements à l'officine :

- Antalgique de palier I,
- AINS par voie orale,
- AINS par voie topique,
- Antalgiques de palier II,
- Antalgiques de palier III,
- Infiltrations de dérivés cortisoniques,
- Infiltrations intra-articulaires d'acide hyaluronique.

L'ensemble de ces traitements n'est pas prescrit systématiquement dans sa totalité ; cela va dépendre de l'articulation touchée, du niveau de douleur ressentie.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement à chaque renouvellement, le praticien va regarder les améliorations ou le déclin au niveau de la douleur perçue, de la motricité, du retentissement sur la qualité de vie et de la tolérance. (23)

Il convient maintenant de décrire les différents traitements cités.

### **a- Antalgiques de palier I**

Le paracétamol est un antalgique de palier I, indiqué dans les douleurs d'intensité légère à modérée. Son utilisation se fait en fonction des besoins du patient, il n'est pas à prendre systématiquement. Il a une action antalgique et antipyrétique mais il n'est pas anti-inflammatoire. (24)

Son mécanisme d'action est encore mal connu et est l'objet de différentes recherches. Il agirait selon différents mécanismes complexes. Concernant son utilisation, il est important d'utiliser la dose la plus faible, pendant la période la plus courte possible. Pour rappel, les patients de plus de 50 kg peuvent prendre un comprimé d'un gramme toutes les six heures, maximum trois par jour en automédication, ou quatre par jour sur ordonnance. Cependant, pour les patients de moins de 50 kg, il faut passer à 500 mg par prise. Cette notion est importante car, comme illustré précédemment, l'arthrose touche, entre autres, les personnes âgées. Or, on sait que parmi cette population, on retrouve parfois des patients dénutris ou ayant du mal à manger, et donc des patients ayant un poids inférieur à 50 kg. Au comptoir, il est donc nécessaire de vérifier le poids des patients pour éviter de se retrouver en situation de surdosage.

De la même manière, il est nécessaire d'éduquer le patient afin de le prévenir du risque d'associer du paracétamol à d'autres spécialités contenant déjà elles aussi du paracétamol, en association avec d'autres molécules, comme les dérivés opiacés.

Le paracétamol, comme tout médicament, nécessite des précautions d'emploi. En effet, en cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'être vigilant. Ensuite, nous savons que la détoxification du paracétamol passe par le glutathion qui permet d'éliminer son métabolite potentiellement toxique, le NAPQI. Or, des situations peuvent affecter et diminuer les réserves en glutathion et donc augmenter le taux de NAPQI toxique, ayant des répercussions néfastes, notamment sur le foie. Dans ces situations, nous retrouvons l'alcoolisme chronique et les insuffisances hépatiques légères à modérées. Il faut donc faire attention à ces patients.

Enfin, concernant ses effets indésirables, ils sont majoritairement rares ; cependant, les plus importantes restent les hépatites en cas de surdosage. (25)

## **b - AINS par voie orale : en cure courte**

Les AINS sont indiqués pour les douleurs légères à modérées. Tout comme le paracétamol, ils sont à prendre en cas de douleurs et non systématiquement. Ces derniers sont des traitements de crise et non des traitements de fond. Dans l'indication de l'arthrose, on retrouve les molécules suivantes : acéclofenac, acide niflumique, acide tiaprofénique, célécoxib, diclofénac, etoricoxib, flurbiprofène, meloxicam, nabumetone, naproxène, piroxicam, tenoxicam, ibuprofène, kétoprofène, etc. Certains de ces AINS peuvent être conseillés à l'officine sans ordonnance, et d'autres doivent être prescrits sur ordonnance. (25)

Concernant leur mécanisme d'action, les AINS vont inhiber une enzyme nommée COX (cyclo-oxygénase), présente sous deux isoformes : COX-1 et COX-2. L'effet anti-inflammatoire des AINS est possible grâce à l'inhibition de COX-2. En effet, de manière physiologique, COX-2 est inductible dans un contexte inflammatoire, notamment par IL-1 et TNF $\alpha$ , et libère des prostaglandines. Or, les prostaglandines sont responsables de l'augmentation de la température, de la douleur et de l'inflammation. Les AINS inhibent COX-2 et donc la libération de prostaglandines. Ainsi, ils ont un pouvoir antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire.

Ensuite, l'enzyme COX-1 joue un rôle important au niveau du rein (maintien du flux sanguin rénal), de l'estomac (synthèse de prostaglandines particulières pour protéger l'estomac) et des vaisseaux (synthèse de thromboxane A2 permettant la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire). Ainsi, lorsqu'elle est inhibée, les conséquences vont être une diminution du flux sanguin rénal, des risques hémorragiques et un estomac beaucoup plus fragile. Les AINS bloquent cette enzyme, causant ainsi ses effets indésirables.

Un des effets indésirables majeurs des AINS par voie orale est donc celui des brûlures gastriques. C'est pourquoi il est préférable d'y associer des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons). (26) On peut également vivement conseiller de les prendre en mangeant.

En outre, il est déconseillé d'associer les AINS aux antiagrégants plaquettaires pour éviter tout risque d'hémorragie gastrique. De plus, pour certaines molécules (piroxicam, méloxicam et tenoxicam), il y a un risque de toxicité cutanée avec des syndromes de type Lyell ou Stevens-Johnson. En cas d'apparition de l'un de ces syndromes, l'arrêt du traitement doit être immédiat et il ne doit jamais être repris.

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'allergie aux AINS, troubles de la coagulation, ulcère gastrique ou duodéal, insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale et ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte. (25)

## **c - AINS en topiques locaux**

Les AINS par voie topique sont sous forme de gels, de pommades ou de patches, et sont à appliquer directement sur la peau de la zone douloureuse. En termes de molécules, on retrouve majoritairement de l'ibuprofène et du diclofénac. Ils vont venir soulager localement la douleur, tout en limitant les effets indésirables généraux des AINS qu'on peut trouver par voie orale. (25) Leur mécanisme d'action est similaire aux AINS décrits précédemment. Cependant, des études ont montré que les gels locaux ont un pic de concentration plasmatique qui équivaut à seulement 10 % de celui qu'on peut obtenir avec un équivalent pris par voie orale. Ils agissent en passant par la barrière cutanée pour atteindre le système vasculaire et le site inflammatoire. Par voie locale, le profil de sécurité est donc plus élevé car il y a moins d'effets indésirables. (27)

Concernant leur usage, ils doivent être appliqués sur une zone qui mesure l'équivalent d'une paume de main. Il convient de faire pénétrer le produit en massant la zone jusqu'à pénétration totale. Puis, le patient doit aller se laver les mains.

L'effet indésirable majeur est le risque de photosensibilité et les réactions cutanées qui en découlent. Pour les éviter, quelques conseils sont à donner au comptoir, notamment de couvrir la zone par un vêtement, voire même de ne pas s'exposer au soleil, pendant la durée du traitement et jusqu'à 15 jours après l'arrêt de celui-ci. Enfin, ces topiques locaux ne doivent pas être appliqués sur les muqueuses et les plaies, mais uniquement sur la peau saine. (25)

#### **d - Antalgiques de palier II**

Dans le cas où les médicaments précédents n'ont pas eu l'effet escompté, il est possible de passer à des médicaments au pouvoir analgésique plus important avec des opioïdes faibles, comme le tramadol, l'opium ou la codéine. On peut les retrouver seuls ou en association avec le paracétamol. Ils ont des formes galéniques diverses puisqu'ils existent sous forme de gélules, de comprimés à libération immédiate (LI) ou à libération prolongée (LP), de comprimés orodispersibles, de gouttes, etc. (25)

Leur mécanisme d'action est similaire à celui de la morphine. En effet, ces molécules vont agir au niveau des récepteurs morphiniques et donc augmenter le seuil de perception de la douleur. La codéine est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . L'affinité de ces molécules pour leur récepteur est moindre que celle de la morphine ; elles ont donc également moins d'effets indésirables. Il est à noter que le tramadol est également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (28)

Parmi les effets indésirables observés figurent notamment les nausées, la constipation et la somnolence. Il est donc nécessaire de prévenir les patients de ces effets et notamment de les inciter à la vigilance lors de la conduite de machines ou de véhicules. De plus, les opioïdes faibles présentent un risque de dépendance physique et psychique en cas de prise à long terme, mais également un risque de tolérance. Cette tolérance aura pour conséquence l'augmentation des doses afin de maintenir un effet analgésique. (25)

Concernant les précautions d'emploi, du fait de la somnolence, il convient donc d'avertir le patient que la consommation d'alcool pendant le traitement est déconseillée. De la même manière, les traitements sédatifs comme les benzodiazépines doivent être évités au maximum afin de limiter l'addition des effets sédatifs. Dans le cas où leur association est inévitable, la dose la plus faible efficace et sur la plus courte durée possible doit être prescrite. Enfin, ce type de traitement est à utiliser avec parcimonie chez les sujets âgés, car ils peuvent entraîner des chutes et des pertes de connaissances.

En outre, le tramadol est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Par conséquent, il est déconseillé de l'associer à un autre inhibiteur de la recapture de la sérotonine, sous peine de déclencher un syndrome sérotoninergique. Il se manifeste par une modification de l'état mental, une instabilité, des anomalies neuromusculaires et des troubles gastro-intestinaux. (29)

Pour finir, il existe des contre-indications pour ces traitements : hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, insuffisance respiratoire sévère, épilepsie non contrôlée et prise lors de la grossesse. (29)

### **e - Antalgiques de palier III**

Dans cette classe médicamenteuse, on retrouve la morphine et ses dérivés (fentanyl, oxycodone), la morphine restant l'opioïde le plus fréquemment utilisé. Elle est indiquée pour les douleurs sévères. C'est un médicament qui doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée étant donné qu'il est classé dans la liste des "stupéfiants". C'est un traitement possédant de nombreux effets indésirables ; il est nécessaire de trouver la dose la plus efficace et la plus faible possible pour qu'elle génère le moins d'effets secondaires possible. La morphine existe sous différentes formes : gélules, comprimés orodispersibles, sous forme à libération immédiate comme l'Actiskenan® ou sous forme à libération prolongée comme le Skenan LP®. (30)

La morphine est un agoniste pur des trois sous-types de récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$ , et  $\kappa$ . En se fixant à ses récepteurs, elle va mimer les endorphines et donc augmenter le seuil de perception de la douleur tout en inhibant la transmission des messages nociceptifs. Cela lui confère donc un grand pouvoir analgésique. (31)

Les effets indésirables vont être similaires mais plus importants que ceux des opioïdes faibles : nausées, vomissements, constipation, confusion, somnolence. Il est possible de prescrire en même temps un traitement symptomatique de ces effets comme des anti-émétiques ou encore des laxatifs. Il est aussi intéressant de rappeler aux patients les différentes règles hygiéno-diététiques afin de limiter ces effets secondaires.

Tout comme les opioïdes faibles, la morphine peut entraîner une dépendance physique et psychique ainsi qu'un phénomène de tolérance. Le risque d'altération de la conscience nécessite également une attention particulière lorsque ce type de traitement est prescrit chez les personnes âgées. Enfin, la conduite automobile, mais aussi de machines est à proscrire.

Pour finir, les principales contre-indications de la morphine sont : une hypersensibilité à l'un de ses composants, une insuffisance respiratoire aiguë et une épilepsie non contrôlée. (31)

### **f - Infiltrations de dérivés cortisoniques en cas d'épanchement**

Les infiltrations de dérivés cortisoniques sont envisageables dans l'arthrose quand les traitements antalgiques classiques ne sont plus suffisants. L'injection de ces corticoïdes permet de soulager les symptômes sur le long terme. En effet, ce sont des injections dites "retard".

Le principe repose sur l'injection intra-articulaire de corticoïdes anti-inflammatoires. Les effets se font ressentir rapidement, en quelques heures. Leur durée d'action est de plusieurs semaines. Au cas où le produit ne fait plus effet, il est possible d'effectuer de nouveau une injection. Toutefois, il est préconisé de réaliser au maximum trois infiltrations par an et par articulation. (32)

Cette technique possède de nombreux avantages. Tout d'abord, les effets secondaires sont rares étant donné que l'articulation est peu vascularisée ; il y a donc peu de passage systémique. D'autre part, elle permet de diminuer l'inflammation localement et par conséquent les douleurs lors de la mise en mouvement des articulations. Pour finir, les infiltrations de corticoïdes permettent de diminuer la prise d'antalgiques et d'AINS. (32)

Cependant, elles restent contre-indiquées dans certains cas : hypertension artérielle non contrôlée, antécédent d'AVC récent (3 à 6 mois), maladie cardiaque non stabilisée, existence d'une prothèse articulaire sous-jacente ou prévue dans les 3 mois et enfin si la peau n'est pas saine en raison de pathologies cutanées. (33)

Parmi les molécules concernées pour ce type d'infiltration, on va notamment retrouver de l'acétate de prednisolone (Hydrocortancyl<sup>®</sup>), du triamcinolone (Hexatrione<sup>®</sup>) et de l'acétate de bétaméthasone (Diprostène<sup>®</sup>). Il est à noter que le triamcinolone est à injecter par voie intra-articulaire, l'acétate de prednisolone par voie péri-articulaire et la bétaméthasone peut être injectée par les deux voies. (33)

L'infiltration est faite directement au cabinet du médecin. Après l'acte, l'articulation doit être mise au repos pendant 24 à 48h. Quelques complications sont possibles avec ce type de traitement, comme par exemple une douleur lors de l'introduction de l'aiguille, une infection mais cette complication reste très rare. On retrouve aussi des hématomes qui disparaissent en quelques jours et ne sont pas systématiques. Il est nécessaire de signaler au médecin toute fièvre, douleur, frissons et vertiges après l'infiltration qui sont des signes d'infection. (32)

### **g - Infiltrations intra-articulaires d'acide hyaluronique**

Comme on l'a vu précédemment, le liquide synovial est composé entre autres de molécules d'acide hyaluronique. Or, dans l'arthrose, la quantité, ainsi que la qualité de ces molécules tend à diminuer, ce qui engendre une réduction de la lubrification et donc un risque d'usure du cartilage. La viscosupplémentation, processus qui consiste en l'injection d'acide hyaluronique dans les articulations, permet donc d'apporter de nouvelles molécules d'acide hyaluronique et de lubrifier l'articulation, d'absorber les chocs et de réduire l'usure du cartilage. L'efficacité apparaît en général sous quelques semaines et peut durer plusieurs mois. En comparaison avec les infiltrations de dérivés cortisoniques, celles d'acide hyaluronique mettent plus de temps à agir mais agissent plus durablement. (33)

Les articulations qui peuvent être traitées avec ces infiltrations sont celles du genou et plus rarement celles de la hanche, de l'épaule, de la cheville et du pouce. Elles vont être prescrites en cas d'arthrose douloureuse, non soulagée par les traitements habituels ou s'ils sont contre-indiqués ou mal tolérés. Concernant le déroulé, tout se passe au cabinet médical et il est nécessaire de ne pas solliciter l'articulation pendant 24 à 48h.

En outre, le schéma d'injection peut se faire en une dose ou en trois doses espacées d'au moins une semaine chacune. Les contre-indications vont être une peau lésée ou une hypersensibilité à l'un des constituants et les effets indésirables sont les mêmes que ceux des dérivés cortisoniques. (34)

Il est à noter que les produits de viscosupplémentation sont disponibles en pharmacie. On peut retrouver par exemple le produit Hyalgan<sup>®</sup> 20 mg/2 mL en solution pour injection par voie intra-articulaire. (35) On trouve aussi d'autres produits comme Synolis<sup>®</sup>, Ostenil<sup>®</sup>, etc. (36)

Les produits d'infiltration d'acide hyaluronique sont tous déremboursés depuis le 1er décembre 2017. En effet, leur SMR a été jugé faible par la Commission de transparence. Ainsi, les prix peuvent varier d'un produit à l'autre. (37)

## **h - PRP**

Les injections de PRP (plasma riche en plaquettes) ont fait leur apparition dans les années 1970 en chirurgie maxillo-faciale, puis dans les années 2000 en médecine du sport et plus particulièrement pour les pathologies articulaires.

Pour cette technique, il faut s'intéresser aux plaquettes. Elles sont riches en facteurs de croissance, tels que :

- **TGF** : facteur de croissance transformant,
- **IGF** : facteur analogue à l'insuline,
- **VEGF** : facteur de croissance vasculaire endothéliale,
- **PD-EGF** : facteur de croissance épidermique,
- **FGF** : facteur de croissance fibroblastique.

Ainsi, ces facteurs plaquettaires permettent l'angiogenèse, la réorganisation tissulaire, la production de collagène et la cicatrisation des tissus. C'est pourquoi elles sont intéressantes à utiliser dans les processus arthrosiques. Elles vont avoir un effet anti-inflammatoire et analgésique.

Concernant la préparation de ces injections, une NFS permet de connaître le nombre de plaquettes du patient. S'il en a suffisamment, un prélèvement veineux va être réalisé au niveau du coude. Via la technique d'aphérèse, on va obtenir un plasma riche en plaquettes. Puis, dans des règles d'asepsie strictes, ce plasma va être injecté dans la zone cible, généralement sous échographie. (38)

Une revue de littérature réalisée par M. Kouassi et J.-F. Kaux analyse les données de la littérature des bases PubMed et Embase pour statuer sur la réelle efficacité des PRP. Ils ont donc mis en évidence les résultats suivants. Pour l'arthrose trapézo-métacarpienne, trois études ont mis en avant une amélioration statistiquement significative de la capacité fonctionnelle et une amélioration des douleurs. Pour l'arthrose de la cheville, deux articles ont montré une amélioration significative des douleurs. De plus, ils mettent en avant l'excellent profil de sécurité de ses injections de PRP. (39)

## **G - Traitements non médicamenteux et recommandations**

Les traitements médicamenteux en eux-mêmes ne sont pas suffisants. Il est nécessaire d'associer un ensemble de règles hygiéno-diététiques passant par l'activité physique et l'alimentation.

Dans un premier temps, la mobilité doit être conservée en période non douloureuse. Il peut être conseillé au patient d'utiliser une canne, du côté opposé à l'articulation arthrosique pour la hanche et le genou. On favorise également les activités physiques douces, sans chocs telles que la natation ou encore la marche sur des terrains plats. Le port de charges lourdes est proscrit. De plus, l'activité permet de limiter la surcharge pondérale qui reste dommageable chez un patient souffrant déjà d'arthrose, en augmentant les contraintes sur les articulations. Des séances de kinésithérapie peuvent également être prescrites par le médecin afin d'aider à conserver la mobilité et à réduire la douleur. En outre, il peut être proposé au patient de passer par la thermothérapie, notamment l'application de chaud au niveau de la zone douloureuse. La chaleur permet d'avoir une vasodilatation qui va augmenter le flux sanguin local et donc favoriser le bon fonctionnement tissulaire. Différents dispositifs existent sous forme de poche notamment. Il est nécessaire de prévenir le risque de brûlures en indiquant

au patient de toujours mettre un linge autour de la poche pour qu'elle ne lui brûle pas la peau. (40)

Dans un second temps, l'alimentation a aussi un rôle central pour limiter la progression de l'arthrose et ses conséquences. Il faut davantage favoriser les acides gras oméga-3 car ils ont un effet anti-inflammatoire. On les retrouve dans le saumon, le hareng, les sardines, etc. Il faut aussi favoriser les acides gras mono-insaturés car ils aident à limiter la dégradation du cartilage. On les trouve dans l'huile d'olive, de noisette, de colza, d'avocat. On veille à limiter les acides gras saturés tels que le beurre et la margarine qui ont tendance à être inflammatoires et à augmenter la surcharge pondérale. Enfin, il peut être intéressant d'ajouter des antioxydants dans l'alimentation, avec notamment des fruits et des légumes, qui vont permettre de réduire le stress oxydatif. (41)

En outre, afin d'aider le patient au quotidien, nous pouvons lui proposer le port d'orthèses. En période non douloureuse, on favorise des orthèses souples, pour aider le mouvement et limiter les contraintes. En période douloureuse, on limite au maximum les mouvements, c'est pourquoi il est conseillé de porter des orthèses rigides, plutôt la nuit. (40) À savoir que les études ne mettent pas en lumière d'effet réellement bénéfique ; cependant, les orthèses restent appréciées des patients. (42)

En termes de traitements non médicamenteux, on retrouve également la crénothérapie. Elle s'exerce dans des cures thermales, il s'agit d'un ensemble de traitements : kinésithérapie, balnéothérapie, thalassothérapie. L'eau thermale est utilisée sous différentes formes comme des bains, des douches, de la vapeur en étuve et des applications de boue. Tous ces éléments permettent aux patients de se relaxer dans un cadre de vie agréable, afin de réduire les douleurs. De plus, les cures thermales mettent en place des ateliers d'éducation thérapeutique permettant aux patients de mieux vivre avec leur pathologie. (43)

### **3 - Arthrite psoriasique**

#### **A - Définition**

Avant de définir l'arthrite psoriasique, il faut définir ce qu'est le psoriasis. C'est une pathologie auto-immune affectant la peau, le cuir chevelu et les ongles. Elle se caractérise par des plaques rouges, plus ou moins inflammatoires et recouvertes de squames. Ces squames sont des croûtes épaisses de couleur blanchâtre.



Figure 4 : Psoriasis (44,45)

Certains patients atteints de psoriasis peuvent développer de l'arthrite psoriasique. Ils auront des douleurs liées à l'inflammation à différents niveaux :

- Enthèses : point d'insertion entre les tendons et les ligaments au niveau des os des membres supérieurs et inférieurs,
- Rachis : cervicalgies, dorsalgies et lombalgies avec notion d'horaires inflammatoires,
- Doigts et orteils : dactylites qui correspondent à une inflammation et un gonflement des articulations distales, proximales et métacarpo-phalangiennes des doigts et des articulations distales, proximales et métatarso-phalangiennes des orteils.

Les symptômes comprennent aussi une grande fatigue, des réveils nocturnes causés par les douleurs, un dérouillage matinal (environ 30 minutes), une aggravation des douleurs au repos et une amélioration au cours de la journée. (46)

Ainsi, en fonction des atteintes, on distingue trois types d'arthrite psoriasique :

- De type polyarthrite : les articulations périphériques sont touchées de manière asymétrique, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde,
- De type spondylarthrite : atteinte axiale au niveau des enthèses de la colonne vertébrale, des articulations sacro-iliaques du bassin et une atteinte au niveau du tendon d'Achille et une possible aponévrose plantaire du talon,
- Le troisième type est une combinaison des arthrites psoriasiques de type polyarthrite et spondylarthrite.

Les arthrites psoriasiques évoluent rapidement avec notamment un risque d'ostéolyse accru. Il est donc important de les prendre en charge rapidement pour éviter de potentielles incapacités fonctionnelles. (47)

## **B - Épidémiologie**

La prévalence de la pathologie est de 0,05 à 0,3 % de la population mondiale. On estime que 20 à 30 % des patients qui ont un psoriasis, vont développer un rhumatisme psoriasique. Il est intéressant de noter que pour les enfants, il existe une forme juvénile qui représente 6 à 8 % des formes de rhumatismes inflammatoires chez l'enfant.

En outre, l'arthrite psoriasique est particulière car elle peut se déclencher avant même les signes cliniques du psoriasis. Les études estiment que 80 % des patients auront une atteinte dermatologique au moment du déclenchement des symptômes articulaires. (48) Chez un patient ayant déjà cette atteinte dermatologique, les symptômes articulaires peuvent apparaître jusqu'à 20 ans après.

Toutefois, l'arthrite psoriasique reste difficile à diagnostiquer car il n'y a pas de critères unanimement reconnus. Par conséquent, les études épidémiologiques restent approximatives. (49)

## **C - Facteurs de risque**

Comme toute pathologie inflammatoire, l'arthrite psoriasique possède un certain nombre de facteurs de risque. Dans un premier temps, les études nous permettent d'observer que le sex-ratio est de 1. Ainsi, que le patient soit de sexe féminin ou masculin, cela n'a pas d'incidence sur le développement de la maladie. De la même manière, aucune ethnie n'est plus touchée qu'une autre. La pathologie se déclenche chez les patients âgés de 40 ans en moyenne.

Parmi les facteurs de risque, on retrouve le tabagisme et certains facteurs métaboliques comme les dyslipidémies et l'obésité. Cependant, le diabète et l'hypertension artérielle n'en font pas partie. (50)

Dans un second temps, la génétique joue un rôle. En effet, le fait d'avoir un parent, jusqu'au 4<sup>ème</sup> degré, ayant eu de l'arthrite psoriasique, augmente le risque d'en avoir un de 30 à 40 fois par rapport à la population générale. À titre de comparaison, pour un psoriasis (forme cutanée uniquement), le risque est 8 fois plus élevé. Des allèles ont pu être mis en évidence dans le phénotype de l'arthrite psoriasique, il s'agit de HLA B\*08, B\*27, B\*38.

Dans un troisième temps, des infections telles que le VIH ou le virus de l'hépatite C peuvent être des éléments déclencheurs.

Dans un quatrième temps, de récentes études essayent de comprendre le rôle du microbiote. Il semblerait que les patients souffrant d'arthrite psoriasique auraient une dysbiose au niveau digestif, avec notamment l'absence de certaines espèces de bactéries digestives comme les espèces *Akkermansia*, *Ruminococcus* et *Pseudobutyrvibrio*. (51)

Dans un cinquième temps, il semble que le stress mécanique soit aussi un facteur de risque. Des études ont montré qu'une plus grande sollicitation des articulations serait responsable de la sécrétion des cytokines CXCL1 et CCL2 par les cellules mésenchymateuses. Or, ces chimiokines permettent de recruter des monocytes, capables de se différencier en ostéoclastes. (52)

## D - Physiopathologie

L'arthrite psoriasique démarre par une association de facteurs environnementaux et génétiques vus précédemment. Des dommages tissulaires peuvent en outre libérer des DAMPs (damage-associated molecular patterns) ou des infections microbiennes exposer des PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) constituant des signaux de danger reconnus par les récepteurs Toll-like (TLR), exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques. Cette activation conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires et favorise l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. Elles vont présenter des antigènes aux LT CD8 ce qui participe à l'activation des réponses lymphocytaires de type Th1 et Th17.

Ainsi, en premier lieu, ils sécrètent des cytokines, IL-12 et IFN- $\alpha$ , qui induisent une réponse Th1. Les lymphocytes Th1 sécrètent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires, TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$ . Ces cytokines entraînent un recrutement massif d'ostéoclastes, engendrant une augmentation de l'ostéolyse. De plus, cela entraîne aussi le recrutement de fibroblastes synoviaux, ayant un phénotype inflammatoire et permettant donc d'entretenir l'inflammation.

Dans un second temps, les lymphocytes T CD8 sécrètent d'autres médiateurs inflammatoires, notamment IL-23, IL-6, IL-1b et TGF- $\beta$ . Ces cytokines engendrent un afflux de lymphocytes Th17, responsable de l'inflammation locale, qui relarguent IL-17, IL-22, IL-26, CCL20. Grâce à la présence du facteur VEGF, on a une angiogenèse massive et un afflux de cellules inflammatoires.

Dans un troisième temps, une régulation se met en place grâce à la diffusion d'IL-2 et de TGF- $\beta$ , par les LT CD8, permettant le recrutement de lymphocytes T régulateurs. (52) Le rôle du TGF- $\beta$  est de limiter la prolifération des lymphocytes T et donc d'enrayer le processus inflammatoire. (53) Ainsi, les lymphocytes régulateurs sécrètent eux-mêmes ce TGF- $\beta$  et IL-

10, amenant sur site un grand nombre de macrophages qui vont contribuer à l'inflammation locale. De cette manière, l'ensemble de cette cascade entraîne un recrutement de nombreuses cellules ayant pour conséquence l'amplification de l'inflammation, provoquant des enthésites, des dactylites et des synovites. (52)

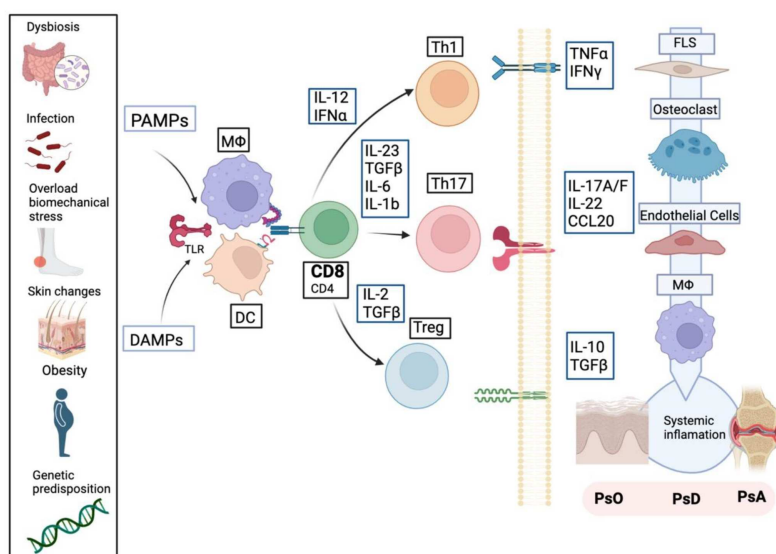


Figure 5 : Cascade inflammatoire dans l'arthrite psoriasique (54)

En outre, les ostéoclastes, via la voie RANK/RANK-L/OPG, induisent une résorption osseuse. Suite à cela, les ostéoblastes entrent en jeu et vont se différencier grâce à l'IL-22, qui est sécrétée par les lymphocytes Th17, donnant naissance à des ostéophytes. (54)

## E - Diagnostic

Pour commencer, il est important de savoir que l'arthrite psoriasique se déclenche chez des patients ayant déjà eu ou non du psoriasis. Les lésions de psoriasis peuvent être débutantes et discrètes, et donc non diagnostiquées lors du déclenchement de l'arthrite psoriasique.

Tout d'abord, le praticien, généralement le rhumatologue, procède à un interrogatoire. Le patient doit indiquer des douleurs au niveau de la colonne vertébrale, des fesses, des talons ou des extrémités. Ensuite, le praticien demande si ces douleurs ou raideurs disparaissent après la mise en mouvement le matin, sous 30 minutes (dérouillage matinal). Puis, il questionne le patient pour savoir si la douleur cause des réveils nocturnes. (47)

Ensuite, il réalise un examen clinique et recherche des formes particulières des articulations. Par exemple, au niveau des doigts, on observe des gonflements avec des doigts dits "en saucisse". (Annexe 1) (55)

Actuellement, il n'existe aucun test diagnostique permettant de diagnostiquer à coup sûr cette pathologie. Par conséquent, il convient d'exclure une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite. C'est pourquoi le praticien prescrit un bilan biologique sanguin pour effectuer un diagnostic différentiel, en recherchant notamment le facteur rhumatoïde. Puis, le patient réalise des échographies des articulations douloureuses et des radiographies sacro-iliaques.

Le diagnostic doit être posé, car certaines thérapeutiques utilisées dans la SpA et la PR ne fonctionnent pas sur l'arthrite psoriasique. (47) C'est pourquoi des américains ont établi une liste de critères permettant d'orienter le diagnostic, il s'agit du CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis). Le praticien évalue les critères suivants :

1. Présence d'un psoriasis cutané,
2. Atteinte psoriasique des ongles,
3. Facteur rhumatoïde absent,
4. Dactylites,
5. Aspects des articulations en radiologie.

Ils estiment que le diagnostic est posé une fois que le tableau clinique montre "une maladie inflammatoire musculosquelettique (impliquant une articulation, la colonne vertébrale ou une enthèse) et dont le score sur 5 critères est supérieur ou égal à 3. (55) (Annexe 2)

## **F - Traitements médicamenteux**

### **a - Arbre décisionnel**

Une fois le diagnostic de rhumatisme psoriasique établi, le choix thérapeutique est guidé par un arbre décisionnel établi par l'EULAR (European League Against Rheumatism). Le but de ces traitements de fond est de diminuer la fréquence et la durée des poussées et aussi indirectement de réduire la douleur du patient.

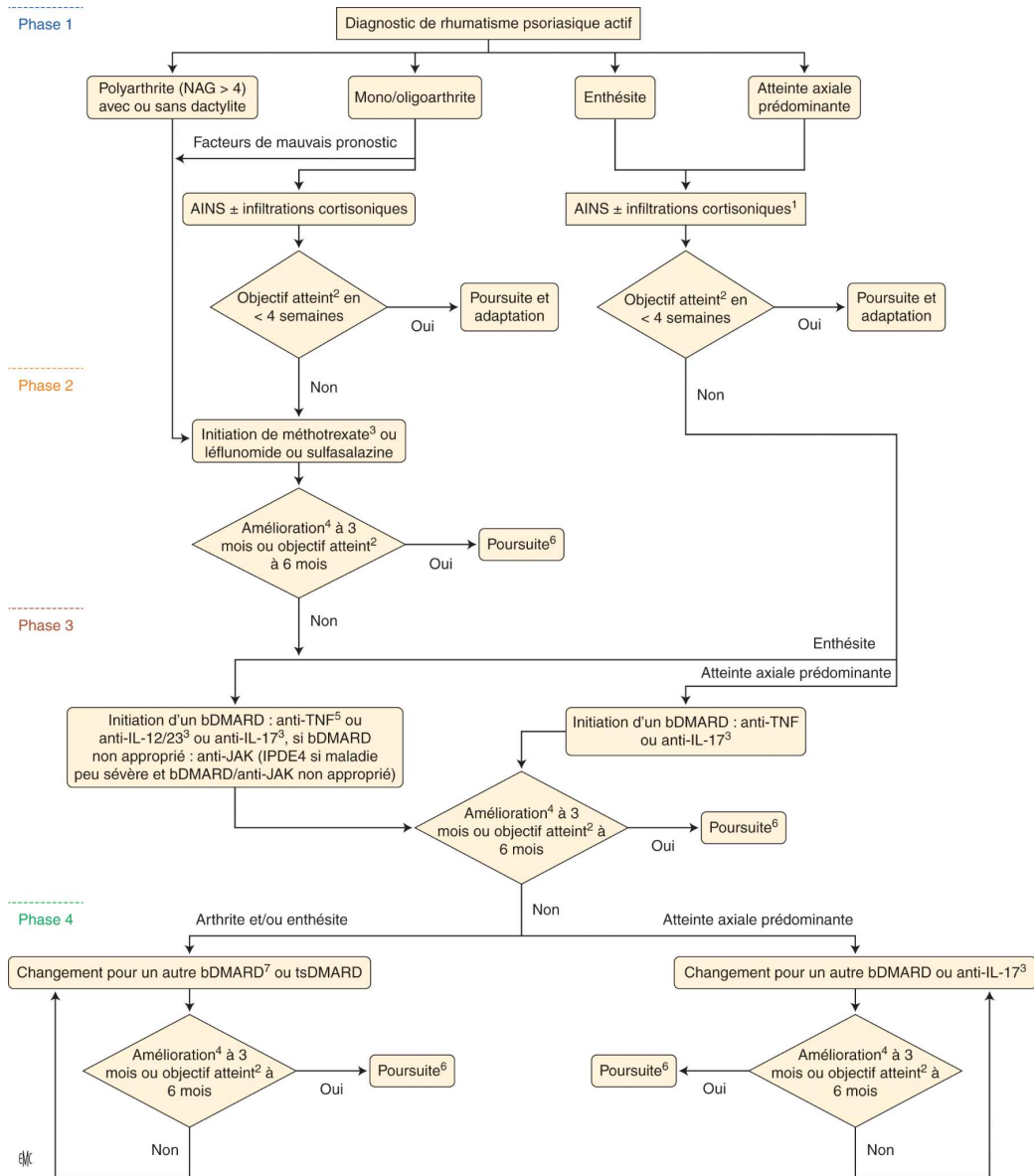
Dans un premier temps, pour tous les types d'atteintes, exceptées les atteintes de type polyarthrite (plus de trois articulations gonflées), le patient est mis sous AINS et peut recevoir des infiltrations de dérivés cortisoniques, comme vu précédemment. Il est à noter qu'en cas d'atteinte axiale, les infiltrations cortisoniques ne se font pas. Au bout de quatre semaines, l'efficacité du traitement est évaluée. Si l'arthrite psoriasique est en rémission ou diminuée, alors le traitement est poursuivi.

En revanche, si le traitement n'est pas efficace pour les monoarthrites et oligoarthrites, ou dans les cas de polyarthrites, on passe aux csDMARD (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug). Dans cette classe, on retrouve notamment le méthotrexate, la sulfasalazine et le léflunomide. Le traitement peut être poursuivi en cas d'amélioration au bout de 3 mois ou en cas de rémission au bout de 6 mois. Si la rémission est prolongée, une décroissance progressive peut être envisagée.

Cependant, si aucune amélioration n'est observée, on passe aux bDMARD (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug). Parmi ces molécules, on retrouve les anti-TNF (en association avec le méthotrexate), les anti-IL-12/23 et les anti-IL-17. Si jamais le patient présente des contre-indications à ces traitements, on passe à un anti-JAK. Au cas où l'arthrite psoriasique est peu sévère ou si les anti-JAK et les bDMARD ne sont pas indiqués, on passe aux IPDE 4 (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4). Au bout de 3 mois, s'il n'y a aucune amélioration ou aucune rémission au bout de 6 mois, on change de traitement. Dans le cas contraire, on le poursuit.

En outre, pour les cas particuliers des enthésites et des atteintes axiales, on introduit un bDMARD, mais uniquement un anti-TNF ou un anti-IL-17. On recherche toujours une amélioration à 3 mois ou une rémission à 6 mois et en fonction, le traitement est poursuivi ou non.

Enfin, pour les arthrites et les enthésites, en cas d'échec, on change pour un autre bDMARD ou un tsDMARD (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug). On réévalue le traitement à 3 mois et 6 mois. Puis, pour les atteintes axiales, on change pour un autre bDMARD ou un anti-IL-17 et on réévalue le traitement à 3 mois et 6 mois. (51)



1. Pas d'infiltration si atteinte axiale ; 2. Objectif : rémission ou activité faible du rhumatisme ; 3. à préférer en cas d'atteinte cutanée (en cas d'uvéite ou MICI associées, l'introduction d'un anti-TNF est préférable) ; 4. Amélioration : diminution de 50 % de l'activité du rhumatisme ; 5. En association avec méthotrexate ; 6. envisager une réduction prudente si rémission prolongée ; 7. dont abatacept.

Figure 6 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'arthrite psoriasique (51)

## **b - csDMARD**

### **Méthotrexate**

Avant toute instauration de traitement, le praticien doit réaliser certains bilans. Il va notamment explorer le bilan hématologique avec une NFS (numération formule sanguine) et une numération plaquettaire, puis un bilan hépatique avec une mesure des enzymes hépatiques. Ensuite, la fonction rénale est également évaluée avec la mesure du DFG (débit de filtration glomérulaire) et de l'albumine sérique. Enfin, une radiographie du thorax est demandée pour éliminer tout risque de pathologie pulmonaire, notamment la tuberculose.

Une fois le traitement instauré, la surveillance de tous ces paramètres continue. Pendant les deux premières semaines, on effectue cette surveillance une fois par semaine. Puis le mois suivant, on surveille toutes les deux semaines. Pendant les 6 mois suivants, on les surveille une fois par mois. Par la suite, la surveillance se fera tous les 3 mois. (56)

Concernant le mécanisme d'action, le méthotrexate est un immunosuppresseur ou immunomodulateur en fonction de la dose, avec une action anti-proliférative sur les lymphocytes T, anti-métabolique et anti-inflammatoire. C'est un analogue structural de l'acide folique. Il agit par inhibition compétitive sur la dihydrofolate réductase. Il n'y aura donc plus de tétrahydrofolates nécessaires à la formation de bases de purines et de pyrimidines. Ainsi, la synthèse de l'ADN est inhibée. La modification du métabolisme des purines induit une augmentation de l'AMP (adénosine monophosphate). Cette AMP va être transformée en adénosine grâce aux enzymes CD39 et CD73 des cellules immunitaires. On a donc beaucoup d'adénosine à l'extérieur de la cellule. Cette adénosine inhibe notamment les neutrophiles, la production de TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6. L'adénosine réduit aussi l'activation des macrophages et a donc un effet anti-inflammatoire. En outre, le méthotrexate régule de manière positive la voie RANKL/RANK/OPG permettant d'éviter le remodelage des os en ostéophytes. Enfin, le méthotrexate réduit les réponses lymphocytaires Th1 et Th17 qui sont pro-inflammatoires, et augmente la réponse Th2 et les lymphocytes T régulateurs pour limiter l'inflammation. (57)

Malgré son efficacité, le méthotrexate présente un grand nombre d'effets indésirables. On retrouve des risques de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie. Puis, au niveau gastro-intestinal, on peut avoir des pertes d'appétit et des nausées. Une élévation des transaminases peut être observée. À l'échelle buccale, des stomatites peuvent être présentes. Au niveau général, le patient pourra souffrir de maux de tête et d'une asthénie. Enfin, comme c'est un immunosuppresseur, la baisse de l'immunité peut induire des pneumonies et des infections.

Pour limiter ces effets indésirables, il est nécessaire de commencer une supplémentation en acide folique 5 mg, à raison de deux fois par semaine. L'acide folique ne doit pas être pris le même jour que le méthotrexate. En général, il doit être pris à 48h de distance de celui-ci.

Ensuite, au niveau galénique, le méthotrexate existe sous différentes formes : comprimé, solution injectable en seringue ou stylo prérempli. La posologie est de 1 comprimé ou une injection par semaine. Le prescripteur doit bien mentionner le jour de la prise sur l'ordonnance et le pharmacien doit le noter obligatoirement sur la boîte. Ces précautions font suite à de nombreuses erreurs médicamenteuses. L'instauration du traitement est progressive pour observer les effets indésirables. Le praticien recherche la plus faible dose d'entretien efficace. La prise du comprimé peut se faire pendant ou en dehors des repas. Si le patient décide de passer sous forme injectable, le pharmacien doit penser à lui fournir une boîte DASRI.



Figure 7 : Méthotrexate sous forme de solution injectable en stylo prérempli (58)

Il est à noter qu'il existe certaines précautions à prendre, notamment concernant le soleil. En effet, c'est un médicament photosensibilisant, il est donc recommandé aux patients de se protéger du soleil et d'adopter des mesures de photoprotection adaptées, telles que l'application régulière d'une crème solaire à indice de protection élevé, le port de vêtements anti-UV, d'un chapeau et de lunettes de soleil.

Par ailleurs, c'est un médicament tératogène. Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement et la patiente doit être informée des risques de malformation. Une contraception efficace est donc vivement recommandée pendant toute la durée du traitement. (56)

## Léflunomide

Tout comme pour le méthotrexate, une surveillance doit être réalisée avant le début de traitement. Elle se poursuit toutes les deux semaines pendant les six premiers mois puis toutes les huit semaines. Dans cette surveillance, on retrouve :

- Un bilan hépatique : ALAT/ASAT,
- Une NFS, une numération plaquettaire et leucocytaire,
- Une recherche de tuberculose (uniquement avant le traitement),
- Un contrôle de la pression artérielle. (59)

Le léflunomide est une prodrogue qui se métabolise en tériflunomide, métabolite actif, dans l'organisme. Ce métabolite inhibe la dihydroorotate déshydrogénase. Ainsi, il n'y a pas de synthèse de bases pyrimidiques nécessaire à la formation des lymphocytes T. Donc les lymphocytes T ne prolifèrent plus et la réaction immunitaire est interrompue. (60)

De nombreux effets indésirables sont reliés à ce médicament tels que : une leucopénie, des céphalées, des étourdissements, des paresthésies, une augmentation des enzymes hépatiques, des chutes de cheveux, une sécheresse cutanée, un amaigrissement et une asthénie. Au niveau intestinal, on retrouve des colites avec des nausées, des diarrhées et des vomissements.

Le léflunomide existe uniquement sous forme de comprimés dont la prise est indépendante des repas. Sa prise est contre-indiquée pendant la grossesse. C'est pourquoi les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception pendant le traitement et jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement. (59)

## Sulfasalazine

Cette molécule est retrouvée dans la spécialité Salazopyrine<sup>®</sup>. Elle est généralement utilisée en gastro-entérologie, mais son utilisation se fait aussi dorénavant dans l'arthrite psoriasique. Un suivi se fait avant l'instauration du traitement, mais aussi toutes les deux semaines pendant

les trois premiers mois, tous les mois pendant le second semestre puis tous les trois mois. Les éléments surveillés sont :

- La fonction rénale,
- La NFS et la numération plaquettaire,
- Les enzymes hépatiques ALAT et ASAT,
- Les signes de myélosuppression : maux de gorge, fièvre, purpura, etc.
- Les réactions cutanées : syndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome de Stevens-Johnson.

Le mécanisme d'action est encore peu connu, mais on sait que ce médicament génère de nombreux effets indésirables comme une leucopénie, une perte d'appétit, des étourdissements, des céphalées, des acouphènes, des dysgueusies et dyspepsies, une toux, de la fièvre et des arthralgies. (61)

### **c - bDMARD**

#### **Anti-TNF $\alpha$**

##### **Infliximab**

L'Infliximab est un immunosuppresseur retrouvé dans la spécialité Remicade® et ses biosimilaires. C'est un anticorps monoclonal chimérique. Ce médicament est administré uniquement par voie intraveineuse et n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Il est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate.

L'anticorps chimérique vient se lier aux formes solubles et membranaires du TNF. Ainsi, le TNF est neutralisé et ne peut donc plus se lier à son récepteur sur le lymphocyte T pour exercer son activité. La cascade inflammatoire est bloquée, il n'y a donc pas d'afflux de macrophages et de lymphocytes.

Ses effets indésirables sont principalement des infections causées par l'immunosuppression. Les infections concernent surtout les voies respiratoires hautes. (62)

##### **Étanercept**

L'étanercept se retrouve dans la spécialité Enbrel® et ses biosimilaires. Un biosimilaire est un médicament biologique qui est qualitativement et quantitativement similaire au produit biologique de référence. Cependant, du fait des variabilités liées à la fabrication et aux matières premières, ils ne peuvent pas être qualifiés de génériques. (63) C'est un médicament d'exception réservé aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne et en pédiatrie. Il est disponible en officine. (64)

L'étanercept est une protéine de fusion comprenant le récepteur p75 du TNF qui est couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine. L'injection se fait en intraveineuse ou en sous-cutané à l'aide d'une solution injectable sous forme d'aiguille ou de stylo prérempli.

Il va se lier au TNF soluble et membranaire par inhibition compétitive. Cela empêche donc de déclencher le processus inflammatoire. Contrairement à tous les autres anti-TNF, l'étanercept n'entraîne pas la mort des cellules productrices de TNF.

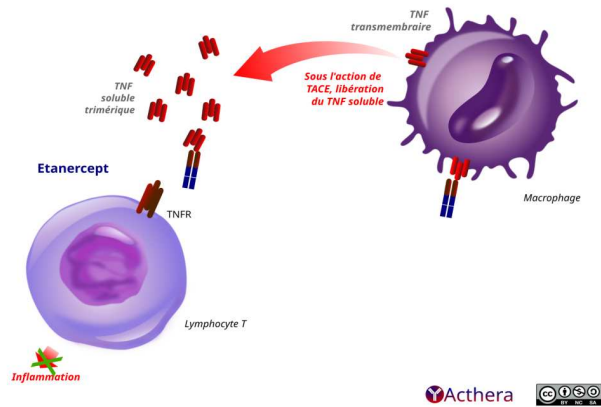


Figure 8 : Mécanisme d'action de l'éтанercept (62)

Les effets indésirables rapportés sont plutôt d'ordre infectieux avec des infections cutanées, respiratoires et urinaires.

### Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain présent dans le bioréférent Humira® et ses biosimilaires. Ils se présentent sous forme de solution injectable en stylo ou en aiguille prérempli, pour des injections sous-cutanées. (62)

C'est un médicament d'exception réservé aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, gastro-hépatologie, pédiatrie, dermatologie et ophtalmologie. (65)

L'adalimumab empêche l'action du TNF membranaire du macrophage. Ainsi, le TNF membranaire ne peut pas aller se fixer sur les récepteurs TNFR1 et TNFR2 des lymphocytes. La voie NF- $\kappa$ B ne s'active pas et donc la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires n'a pas lieu. La conséquence est l'absence d'afflux de macrophages et d'autres cellules immunitaires qui aurait pu provoquer une inflammation.

Les effets indésirables majeurs sont des infections ORL, des réactions au niveau du site d'injection avec la triade inflammatoire (rougeur, chaleur, gonflement). Les patients peuvent aussi montrer des signes de douleurs articulaires et musculaires. (62)

### Certolizumab

Le certolizumab est présent uniquement dans la spécialité Cimzia®. Il se distingue des autres anti-TNF par sa conformation. En effet, il s'agit d'un fragment Fab d'un anticorps humanisé couplé au PEG (polyéthylène glycol). Il existe sous forme de stylos ou de seringues. L'injection se fait uniquement en sous-cutanée et peut être associée, ou non, au méthotrexate. Sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne et en dermatologie. (66)

Tout comme les autres anti-TNF, il se fixe sur les TNF solubles et membranaires pour empêcher leur action. Sa différence réside dans le fait qu'il soit pégylé. Ainsi, il ne passe pas la barrière placentaire et ne va pas dans le lait maternel. Les effets indésirables sont des neutropénies, des leucopénies et des infections virales et bactériennes. (62)

## **Golimumab**

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain présent dans le bioréfèrent Simponi<sup>®</sup>. C'est une injection sous-cutanée qui se fait à l'aide d'un stylo ou d'une seringue. Il est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate. (62) Il peut être prescrit par des spécialistes en dermatologie, gastro-hépatologie, médecine interne, pédiatrie et en rhumatologie. (67)

Le golimumab cible le TNF membranaire du macrophage et le TNF soluble, ce qui bloque l'activation de la voie NF- $\kappa$ B et donc la réaction inflammatoire.

Les effets indésirables vont surtout être des infections des voies respiratoires hautes. (62)

## **Anti IL-12/23**

### **Ustekinumab**

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain sous forme de flacon à diluer, de stylos ou de seringues. Il est présent dans le Stelara<sup>®</sup> et ses biosimilaires (annexe 3) (68). L'injection se fait en intraveineuse ou en sous-cutanée. Il est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate. (62) Cet anticorps est disponible à l'officine et sa prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, hépato-gastro-entérologie, dermatologie et en médecine interne. (69)

Concernant le mécanisme d'action, on sait que les interleukines 12 et 23 sont pro-inflammatoires. Donc l'ustekinumab vient se fixer à la sous-unité p40 présentes sur ces deux interleukines. Ainsi, elles ne peuvent plus être reconnues par leurs récepteurs présents sur les surfaces des cellules immunitaires, comme les lymphocytes NK et LT CD4+. Le processus inflammatoire est donc stoppé. Les effets indésirables sont toujours de type infectieux, au niveau dentaire et respiratoire. (62)

## **Anti IL-17**

### **Secukinumab**

Le secukinumab est un anticorps monoclonal humain qui est présent dans le médicament biologique Cosentyx<sup>®</sup>. Il est indiqué seul ou en association avec le méthotrexate. C'est un produit qui est administré par voie injectable à l'aide d'une seringue ou d'un stylo prérempli. (62) Sa prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, rhumatologie et en pédiatrie. (70)

Concernant son mécanisme d'action, il neutralise l'interleukine IL-17A sécrétée par les lymphocytes Th17. Ainsi, elle ne peut pas se fixer sur ses récepteurs IL-17RA présents sur les kératinocytes. Il n'y a donc pas d'afflux de cytokines pro-inflammatoires et de neutrophiles. L'inflammation régresse.

Les effets indésirables sont des infections des voies respiratoires hautes et des infections cutanéomuqueuses. (62)

### **Ixekizumab**

L'ixekizumab est un anticorps humanisé existant en solution injectable ou en seringue préremplie pour injection sous-cutanée. La spécialité commercialisée est Taltz<sup>®</sup>. Il est possible de l'associer au méthotrexate. (62) C'est un médicament d'exception et sa prescription est

réservée aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, rhumatologie et en pédiatrie. Il est disponible en officine. (71)

Le mécanisme d'action est le même que celui du secukinumab. Pour les effets indésirables, on retrouve majoritairement des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires hautes. (62)

Il est important de noter que pour l'ensemble de ces traitements, ainsi que pour les tsDMARD, un examen clinique poussé est réalisé en amont. Les cliniciens vont rechercher, entre autres, un potentiel foyer infectieux pour éviter une infection causée par la future immunodépression.

Premièrement, ils procèdent à un interrogatoire et recherchent :

- Des antécédents infectieux,
- Une infection en cours,
- Une infection causée par la tuberculose,
- Une vérification du calendrier vaccinal, avec si besoin une mise à jour et une vaccination contre les pneumocoques et le zona notamment,
- Un suivi chez le dentiste et chez le gynécologue,
- Antécédent de cancer solide ou d'hémopathies.

Dans un second temps, un examen clinique est réalisé avec :

- Un examen cutané complet et si besoin, une évaluation des naevus,
- Une recherche d'infection avec la prise de la température et la recherche d'autres signes potentiels,
- Une recherche d'adénopathies périphériques,
- Une recherche de signes de néoplasie.

Dans un troisième temps, ils effectuent un examen paraclinique avec :

- Un hémogramme,
- Un bilan hépatique : transaminases,
- Une sérologie hépatite B, C et VIH,
- Une électrophorèse des protéines sériques pour exclure toute pathologie auto-immune, hépatique ou hématologique,
- Un bilan lipidique (uniquement pour les JAK et les anti-IL6R) : cholestérol et triglycérides,
- Un test sanguin IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) pour éliminer une potentiel tuberculose,
- Une radiographie du thorax.

Une fois tous ces éléments vérifiés, le traitement peut être mis en place. Au bout de trois mois, une surveillance doit être faite avec notamment :

- Une mesure de la CRP (qui doit être diminuée),
- Une numération formule sanguine,
- Un bilan rénal avec notamment la créatininémie et le DFG (débit de filtration glomérulaire),
- Un bilan lipidique pour les JAK et les anti-IL6R.

Cette surveillance est à effectuer tous les trimestres. (72)

## CTL4 - Ig

### Abatacept

Abatacept est une protéine de fusion qui est composée de deux parties : un domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T et une partie Fc modifiée d'immunoglobuline, IgG1. Elle est retrouvée dans la spécialité Orencia®.

On sait que pour activer un lymphocyte T exprimant CD28, il faut deux signaux. D'une part, il faut la liaison du complexe CMH, présentant l'antigène, de la cellule présentatrice d'antigène au récepteur du lymphocyte T. D'autre part, il faut la liaison de CD80 et CD86 de la cellule présentatrice d'antigène à CD28 qui est exprimé par le lymphocyte T. Or, l'abatacept vient se lier spécifiquement à CD80/CD86, empêchant leur liaison avec CD28. Les signaux de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes ne sont pas valides, donc le lymphocyte T ne s'active pas. (73)

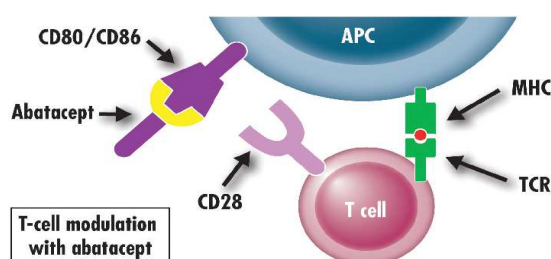


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'abatacept (74)

Cette protéine de fusion s'injecte par voie cutanée. Les effets indésirables qu'elle peut causer sont : des troubles hépatiques, des éruptions cutanées, de la fièvre, une asthénie, des stomatites aphteuses, de l'hypertension artérielle, des douleurs abdominales, etc. C'est un médicament immunosuppresseur susceptible de causer des infections respiratoires hautes et des infections à herpès virus. (73)

Sa prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, pédiatrie et en rhumatologie. (75)

### d - tsDMARDS

#### Inhibiteur de la PDE4 (phosphodiesterase de type 4)

##### Apremilast

L'apremilast est une molécule qui a des propriétés immunosuppressives et qu'on retrouve dans la spécialité Otezla®. Elle est sous forme de comprimés. L'instauration du traitement se fait de manière progressive avec une augmentation des doses par paliers. Dans le cadre du traitement d'entretien, le médicament est administré à raison d'une prise le matin et le soir, en respectant un intervalle de douze heures entre chaque prise. Les comprimés sont à prendre avec ou sans nourriture.

En ce qui concerne son mécanisme d'action, l'apremilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4. Cette enzyme agit principalement au niveau des médiateurs

pro-inflammatoires. En inhibant cette enzyme, l'apremilast entraîne une augmentation des taux d'AMPc. Cela va venir moduler l'expression des cytokines pro-inflammatoires, avec notamment une diminution de la sécrétion de celles-ci, telles que TNF- $\alpha$ , IL-23 et IL-17. Concernant les cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10, leur sécrétion est favorisée. Ainsi, la réponse inflammatoire est contrôlée.

Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement. En effet, des troubles du développement du fœtus ont été mis en évidence lors des études cliniques.

En outre, il est important de surveiller l'état psychologique du patient. Des recrudescences de troubles psychiatriques ont été notifiées, avec notamment des troubles du sommeil et des dépressions.

Enfin, l'apremilast est métabolisé par le cytochrome P450 3A4. La prudence est de mise quand il est utilisé avec des inducteurs puissants de ce cytochrome, comme la rifampicine. Ainsi, leur association est contre-indiquée car on a un risque de diminution de l'efficacité de l'apremilast. Cependant, l'administration concomitante avec des inhibiteurs de ce cytochrome est tout à fait possible.

Concernant les effets indésirables, ce médicament est responsable de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales). Ces troubles sont essentiellement observés lors des deux premières semaines de traitement et s'estompent vers la 4e semaine. De plus, les patients peuvent aussi avoir des céphalées et des infections des voies aériennes supérieures. (76)

La prescription d'un Otezla<sup>®</sup> est réservée à certains spécialistes comme les médecins internes, les dermatologues, les pédiatres et les rhumatologues. (77)

## Inhibiteur de JAK

### Tofacitinib

Le tofacitinib est un immunosuppresseur qui est retrouvé dans la spécialité Xeljanz<sup>®</sup>, sous forme de comprimés pelliculés. Il est utilisé en association avec le méthotrexate. La recommandation est de 5 mg deux fois par jour.

Pour ce traitement particulièrement, des précautions sont à prendre avant de l'instaurer. En effet, le patient doit d'abord effectuer une NAL (numération absolue des lymphocytes). Si le nombre de lymphocytes est inférieur à 750/mm<sup>3</sup>, il est recommandé de ne pas initier le traitement. Ensuite, il doit faire une NAN (numération absolue des neutrophiles), qui sera par la suite surveillée pendant le traitement. Si la NAN est inférieure à 1000 cellules/mm<sup>3</sup>, le traitement ne doit pas être initié. Enfin, le taux d'hémoglobine est aussi à vérifier ; s'il est inférieur à 9 g/dL, le traitement ne peut pas être commencé. Comme évoqué précédemment, le bilan lipidique doit aussi être surveillé.

Concernant le mode d'administration, la prise se fait par voie orale, avec ou sans nourriture. Il est possible d'écraser les comprimés pour ensuite les prendre avec de l'eau.

La concentration sanguine en tofacitinib peut être modifiée par les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4. Il est donc important de ne pas les associer ensemble.

Chez les femmes, une contraception efficace doit être mise en place car les études ont démontré que le tofacitinib est tératogène chez le lapin et le rat. La contraception doit être

commencée dès le début du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Les effets indésirables de cette molécule sont assez nombreux. En premier lieu, on trouve surtout des infections comme des pneumonies, la grippe, le zona ou des infections ORL. En second lieu, des désordres métaboliques sont observés tels que l'hypertension artérielle ou des dyslipidémies. Enfin, on retrouve des céphalées, des lymphopénies, des anémies, de la toux, des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes périphériques et de l'acné. (78)

Concernant le mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK (Janus Kinases), il convient tout d'abord de rappeler le fonctionnement physiologique de la voie JAK-STAT. Lorsque la protéine JAK se fixe à un complexe cytokine-récepteur, elle induit l'activation des protéines JAK associées à ces récepteurs. Les protéines JAK activées entraînent une phosphorylation de STAT. STAT est un facteur de transcription. Quand il est phosphorylé, il peut transloquer dans le noyau et ainsi se fixer sur les gènes qui codent les protéines de l'inflammation. Par conséquent, cette voie entretient le processus inflammatoire.

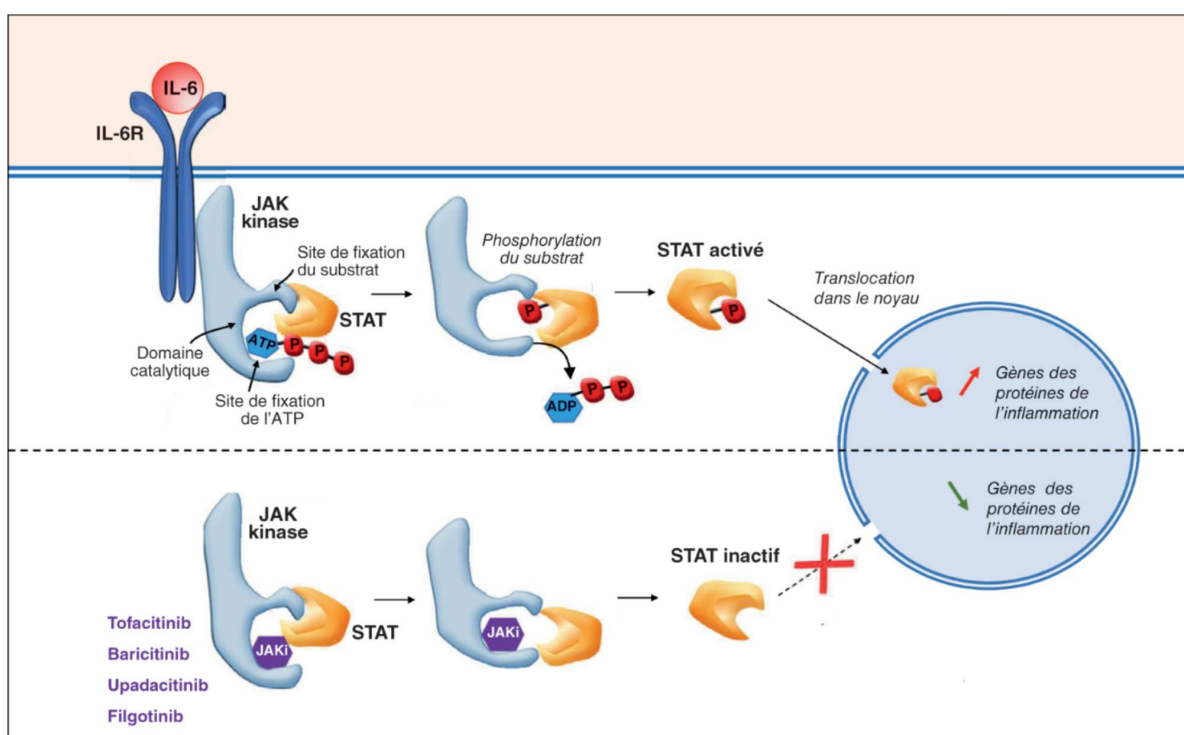


Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de kinases (79)

Si on regarde les inhibiteurs de la JAK kinase, on voit qu'ils prennent la place de l'ATP au niveau de la JAK kinase. Ainsi, la phosphorylation du facteur de transcription STAT ne peut pas se faire. STAT n'est donc pas capable de passer l'enveloppe nucléaire. Par conséquent, les protéines inflammatoires ne peuvent pas être synthétisées. (79)

En termes de réglementation, les inhibiteurs de kinases doivent être prescrits via une prescription initiale hospitalière annuelle. Leur prescription est réservée à certains spécialistes : les dermatologues, les hépato-gastro-entérologues, les médecins internes, les pédiatres et les rhumatologues.

Un autre inhibiteur de JAK également indiqué dans cette pathologie est l'upadacitinib. (80)

## e - Rappels sur les traitements de crise et la corticothérapie

Les traitements de crise sont utilisés lors des phases de poussées douloureuses. Le but est de réduire la douleur et les symptômes. Pour cela, tout comme pour l'arthrose, le médecin prescrit des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgiques. (54) On retrouve donc des antalgiques de palier I comme le paracétamol, des antalgiques de palier II (tramadol, opium, codéine) et enfin, des antalgiques de palier III (morphine, fentanyl). (81)

En plus de ces traitements, on retrouve la corticothérapie par voie intra-articulaire, mais aussi par voie orale.

Concernant la corticothérapie par voie orale, elle est très efficace pour réduire les symptômes et la douleur. Cependant, elle présente de nombreux effets indésirables, limitant ainsi son utilisation dans le temps. La corticothérapie est donc prescrite uniquement en cas de poussées. (54)

Nous allons maintenant détailler les mécanismes d'action des corticoïdes, aussi appelés glucocorticoïdes, qui agissent à deux niveaux.

Dans un premier temps, ils agissent au niveau des gènes, on appelle ça l'action génomique. Les corticoïdes sont capables de passer la membrane plasmique et d'aller au niveau du cytoplasme de la cellule. Une fois dans le cytoplasme, les corticoïdes se lient au fragment alpha du récepteur aux corticoïdes. Le complexe corticoïde-récepteur ainsi formé transloque dans le noyau où il se fixe sur des séquences spécifiques de l'ADN, appelées GRE (Glucocorticoid Response Element). La conséquence de cette fixation est l'inhibition de la transcription de certains gènes codant pour la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. En contrepartie, certains gènes sont transcrits, comme ceux codant pour la synthèse de lipocortine ou pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette contrepartie est responsable de nombreux effets indésirables.

Dans un second temps, ils ont une action non génomique. En effet, même s'ils sont liposolubles, quelques molécules de corticoïdes ne passent pas dans le noyau et restent donc dans le cytoplasme et au niveau de la membrane plasmique. Ainsi, certains transporteurs membranaires du sodium et du calcium s'en trouvent perturbés. Les corticoïdes ont donc un effet stabilisateur de membrane. De plus, cette action non génomique est responsable de la diminution de l'activité des lymphocytes et donc de l'effet immunosuppresseur.

Par conséquent, les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, à plus forte dose. (82)

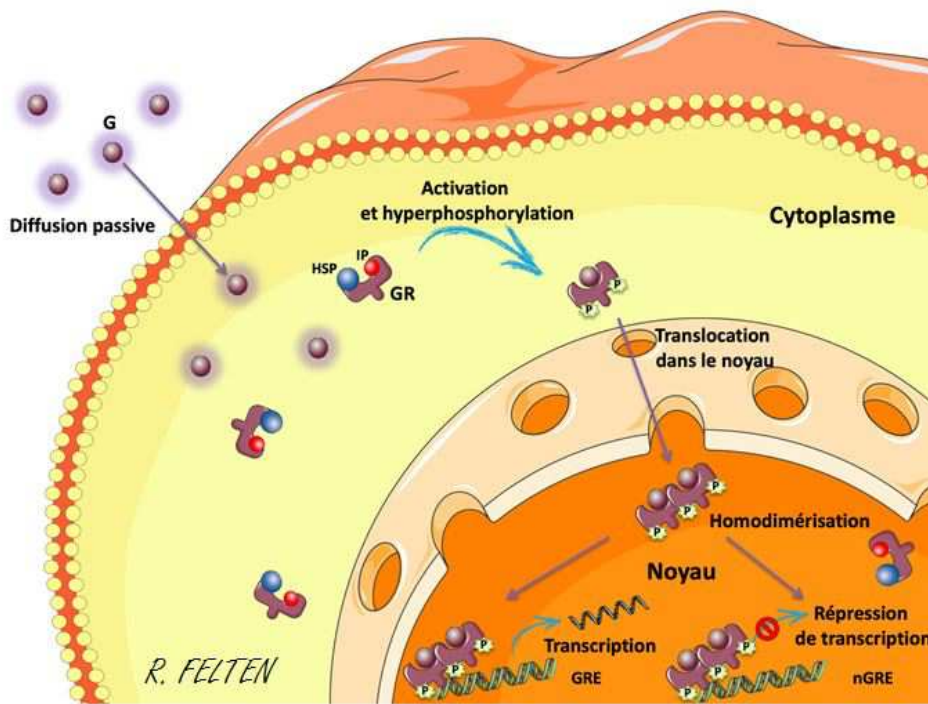


Figure 11 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (83)

Comme évoqué précédemment, les corticoïdes sont administrés par voie injectable ou par voie orale. Du fait de leur potentiel ulcérogène par voie orale, il est nécessaire de les prendre au cours d'un repas. De plus, il est intéressant de recommander la prise au matin ou à midi pour suivre le rythme nyctéméral du cortisol et donc éviter les interférences avec le sommeil du patient.

La durée du traitement varie selon plusieurs facteurs comme l'efficacité de l'immunosuppresseur ou encore la corticorésistance.

Il existe différentes molécules de corticoïdes ayant des activités anti-inflammatoires et des demi-vies différentes.

Nom du corticoïde	Équivalence de dose	Activité inflammatoire	Activité frénatrice	Demi-vie
Hydrocortisone (p.o./i.v.)	20 mg	1	1	8 à 12 h
Prednisone (p.o.)	5 mg	4	4	12 à 36 h
Prednisolone (p.o.)	5 mg (variable selon le sel)	4	4	12 à 36 h
Méthyl-prednisolone (p.o./i.v.)	4 mg	5	5	12 à 36 h
Dexaméthasone (p.o.)	0,75 mg	25	50	36 à 54 h
Bêtaméthasone (p.o./i.v.)	0,6 à 0,75 mg	25	50	36 à 54 h

p.o. : per os ; i.v. : intraveineux.

Figure 12 : Différents types de glucocorticoïdes et leurs propriétés (82)

Nous allons maintenant aborder les effets indésirables des corticoïdes.

### **Rebond**

Si l'arrêt ou la réduction du traitement se fait trop brutalement, l'inflammation peut reprendre avec une intensité plus forte qu'au départ. C'est pourquoi il est important de diminuer la dose de corticoïdes par paliers. On parle de 10 % tous les 5 à 10 jours.

### **Rechute**

La rechute est qualifiée dans deux cas de figure. Premièrement, elle correspond à une reprise de la maladie après un arrêt des corticoïdes. Deuxièmement, elle correspond à un retour des symptômes lors d'une diminution par paliers des doses de corticoïdes.

### **Sevrage**

Un sevrage trop brutal peut entraîner différents symptômes comme de la fatigue musculaire, des arthralgies, de l'anorexie, de l'hypoglycémie, de l'agitation, de la dépression, de l'hypotension et de la fièvre.

### **Troubles métaboliques**

On observe fréquemment des hyperglycémies, pouvant amener à un diabète cortico-induit. Ensuite, au niveau du métabolisme lipidique, des dyslipidémies peuvent apparaître ou s'aggraver si elles sont déjà présentes. En outre, le métabolisme protéique est également dérégulé avec une augmentation du catabolisme des protéines et donc un risque de fonte musculaire.

Au niveau de la tension artérielle, elle est souvent augmentée à cause de l'effet minéralocorticoïde qui entraîne une rétention hydrosodée. De plus, cette hypertension artérielle est associée à des hypokaliémies. Par conséquent, la prise de corticoïdes a des retentissements cardiovasculaires importants.

### **Ostéoporose**

L'ostéoporose correspond à une diminution de la masse osseuse, associée à une augmentation du risque de fracture. Cette perte est maximale la première année de traitement avec 6 à 12 % de dégradation osseuse. Par la suite, le rythme de perte osseuse ralentit et se stabilise autour de 3 % par an.

Ce risque est d'autant plus important si le patient présente d'autres facteurs favorisants comme le tabagisme, un faible IMC, la post-ménopause, certaines MICI, ...

Un autre risque rare mais important à connaître existe, il s'agit de l'ostéonécrose de la tête du fémur ou des genoux.

### **Ulcères**

Plusieurs études ont été réalisées à ce sujet mais les résultats ne sont pas forcément concordants. Ainsi, si le patient a uniquement un corticoïde, il n'est pas nécessaire de mettre un protecteur gastrique comme un IPP (inhibiteur de la pompe à protons).

En revanche, s'il y a une association de corticoïdes et d'AINS, ou bien des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, il est nécessaire de mettre un IPP.

## Infection

Étant donné que les corticoïdes ont des propriétés immunosuppressives, le système immunitaire est moins efficace face à certaines infections. Ainsi, les patients sont plus exposés au risque d'infection virale, bactérienne, fongique et parasitaire. Le risque augmente avec la dose et la durée de la corticothérapie.

## Troubles trophiques

Comme dit précédemment, le métabolisme des protéines est modifié. Le catabolisme des protéines est plus important que leur anabolisme. La conséquence de ce déséquilibre est une fonte musculaire, pouvant aller jusqu'à une myopathie cortisonique.

Chez 60 % des patients, ayant l'équivalent de plus de 10 mg de prednisolone par jour, des faiblesses musculaires seront présentes. Le risque est augmenté chez les patients dénutris, ayant un cancer, etc.

En outre, la répartition des graisses est aussi modifiée, donnant au patient un aspect "cushingoïde". La graisse s'accumule au niveau du visage avec un visage dit "lunaire". Au niveau cervico-dorsal, les patients peuvent présenter une "bosse de bison". Ces effets secondaires touchent environ deux tiers des patients qui sont sous corticothérapie depuis un certain temps.

De plus, le patient peut voir son physique changer à d'autres niveaux, avec de l'acné, des vergetures, des troubles de la pilosité, des hématomes, etc.

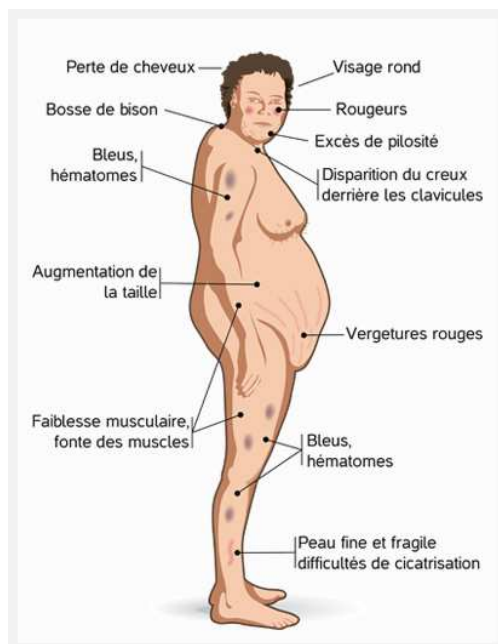


Figure 13 : Aspect cushingoïde chez un patient sous corticothérapie (84)

## Troubles oculaires

Si le traitement est à des doses élevées et prolongé, le risque de développer une cataracte sous-capsulaire existe. Une surveillance ophtalmique doit être effectuée chaque année. D'autres atteintes sont possibles comme une kératite herpétique, un ptosis, etc.

## **Troubles psychiatriques**

Les patients sous corticoïdes présentent généralement une excitation, une logorrhée (débit de parole important) et des insomnies. À des stades plus avancés, il n'est pas rare de retrouver des troubles de l'humeur avec, soit des épisodes maniaques, soit des épisodes dépressifs. (83)

## **G- Traitements non médicamenteux et RHD**

Dans un premier temps, des séances de rééducation sont proposées aux patients. Elles sont assurées par des kinésithérapeutes et se basent sur des exercices. Ces exercices sont choisis en fonction des articulations touchées et sont réalisés chez le kinésithérapeute, mais aussi à domicile. L'objectif est de garder la mobilité et de diminuer les douleurs.

Dans un second temps, le patient doit pratiquer une activité physique adaptée afin de stabiliser la pathologie. Il est nécessaire d'éviter les sports de combat ou ceux trop contraignants pour les articulations comme la course à pied. Il faut plutôt favoriser des sports doux, qui limitent l'utilisation des articulations comme la natation. (85) Pour encourager le patient, il ne faut pas hésiter à lui proposer des activités qui lui font du bien et lui procurent du plaisir. La progression dans l'activité, en termes d'intensité et de durée, doit se faire petit à petit. Si besoin, le patient peut faire appel à des éducateurs ou des coachs sportifs. (86)

Dans un troisième temps, des orthèses peuvent être proposées pour mettre les articulations au repos, tout en limitant leurs mouvements. Ainsi, la douleur est soulagée et les déformations articulaires sont moindres.

Dans un quatrième temps, dans les cas les plus extrêmes, la chirurgie est envisageable. Des prothèses peuvent être posées si les articulations sont trop déformées ou douloureuses.

Dans un cinquième temps, un sevrage tabagique doit être encouragé chez les patients fumeurs. Le pharmacien peut effectuer un test de Fagerström pour évaluer la dépendance du patient et lui proposer les substituts au dosage adéquat.

Dans un sixième temps, le pharmacien peut lui rappeler l'ensemble des surveillances chez les spécialistes à effectuer : dentiste, cardiologue, ophtalmologue. Il doit aussi surveiller son poids, sa tension artérielle. Enfin, même si c'est censé être fait avant même le début du traitement, il est nécessaire de faire un point sur les vaccinations et proposer les vaccinations complémentaires si besoin.

Dans un septième temps, chez les patients obèses ou en surpoids, un programme de perte de poids doit être mis en place. (85) Ainsi, pour l'alimentation, le patient peut faire appel à un diététicien. Le régime idéal est le régime méditerranéen. Il consiste à favoriser les fruits, les légumes, le poisson, l'huile d'olive, ... Les aliments à éviter sont les graisses saturées et les viandes rouges. (86)



Figure 14 : Régime méditerranéen (87)

En outre, au quotidien, plusieurs choses peuvent être mises en place comme rendre son environnement fonctionnel, adapter son rythme de vie à ses capacités physiques. Le patient peut faire appel à un ergothérapeute pour trouver des solutions au quotidien. (86)

## 4 - Polyarthrite rhumatoïde

### **A - Définition**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique des articulations évoluant par poussées. Le terme "polyarthrite" est employé car la maladie affecte plusieurs articulations, généralement au moins trois. Ensuite, le terme "rhumatoïde" est utilisé car des facteurs rhumatoïdes peuvent être détectés au niveau sanguin. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. (88) C'est une maladie auto-immune chronique, caractérisée par des phases de poussée et des phases d'accalmie. Elle se déclenche suite à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la membrane synoviale des articulations, causant une inflammation de la membrane synoviale, une synovite. (89)

Les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde sont des atteintes distales avec des douleurs au niveau des mains et des pieds, de manière symétrique. Les articulations sont gonflées, rouges et douloureuses. (88) La maladie évolue pour atteindre les épaules, les hanches, le cou, les genoux, etc. Enfin, après quelques années, les articulations se déforment, les tendons se détruisent et le risque de luxation est de plus en plus élevé.

Les patients ressentent des enraidissements douloureux, plutôt en fin de nuit et le matin. On retrouve une notion de dérouillage matinal. En outre, ces patients auront une fatigue importante, une asthénie et des pertes d'appétit conséquentes, pouvant perturber leur vie quotidienne.

La polyarthrite est très régulièrement associée à d'autres pathologies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, le diabète, la thyroïdite d'Hashimoto, etc. Elle va aussi de

pair avec d'autres manifestations extra-articulaires comme des atteintes pulmonaires pouvant mener au décès du patient, ainsi qu'une augmentation du risque infectieux, causée par la maladie en elle-même, mais aussi par les traitements. Le risque d'ostéoporose, et donc de fractures, est également présent, du fait de l'inflammation chronique, mais aussi des traitements, notamment par les corticoïdes. (88)

C'est une maladie grave, qui, lorsqu'elle est associée à d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle ou des dyslipidémies, entraîne un risque de surmortalité. La polyarthrite rhumatoïde diminue l'espérance de vie de 10 ans. On observe davantage d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients atteints de cette maladie que dans la population générale. (90)

## **B - Épidémiologie**

Selon le site Ameli, en 2022, environ 320 000 personnes en France sont atteintes de la PR. (89) Elle se manifeste généralement entre 30 et 50 ans et est 2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes. (90) Au-delà de 60 ans, le sex-ratio s'équilibre.

Au niveau mondial, la prévalence est de 0,3 à 0,8 % chez l'adulte. Cependant, il existe des formes juvéniles très rares, chez les jeunes avant 16 ans, tout comme il existe des déclenchements tardifs après 60 ans. (91)

## **C - Facteurs de risque**

Dans un premier temps, le facteur génétique intervient. En effet, il est démontré que si un parent est atteint, le risque de développer une PR est multiplié par 2 à 5. Les gènes impliqués codent pour le complexe majeur d'histocompatibilité. Ce complexe est responsable de la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Or ici, il va être plus sélectif vis-à-vis des antigènes citrullinés. Parmi les allèles prédisposants, on retrouve HLA-DRB1 et HLA-DR4. (90) Des études se sont intéressées aux jumeaux homozygotes (même génome) et au taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade). Il se trouve que ce taux n'est que de 12 à 15 %. Cela démontre bien que d'autres facteurs entrent en jeu. (92)

Dans un second temps, le tabagisme est l'un des plus grands facteurs de risque. Non seulement, il augmente le risque de déclencher la pathologie, mais il rend les patients moins répondeurs au traitement. Chez un patient qui est génétiquement prédisposé et fumeur, les études estiment que son risque est multiplié par 20 en comparaison avec un non-fumeur. Si le tabac est arrêté pendant 20 à 30 ans, le patient revient au niveau de risque des non-fumeurs.

Dans un troisième temps, certaines études se sont penchées sur l'implication de la pollution atmosphérique aux particules fines. Cependant, leur rôle reste encore à définir.

Dans un quatrième temps, certains agents microbiens ont un rôle qui semble défini. On trouve par exemple certaines infections virales à Epstein-Barr ou encore les infections bactériennes à *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Dans un cinquième temps, une augmentation légère du risque est observée chez les patients obèses et également chez les patients carencés en vitamine D. Ainsi, on observe un gradient

Nord-Sud avec globalement plus de maladies auto-immunes dans le Nord que dans le Sud. (90)

Dans un sixième temps, les œstrogènes sont un facteur de risque. Cela explique la prédominance féminine de la polyarthrite rhumatoïde. Lors des périodes de baisse des œstrogènes comme la ménopause ou la grossesse, les poussées sont réduites et la maladie devient presque silencieuse. En revanche, lors des périodes où le taux d'œstrogènes est plus élevé, comme le post-partum, les patientes présentent des poussées. (93)

## **D - Physiopathologie**

Les premières connaissances du mécanisme de cette pathologie datent de 1940. Le facteur rhumatoïde a été découvert et montre bel et bien qu'au niveau immunitaire, il y a des défaillances. (92)

Au niveau même de l'articulation, on retrouve des synoviocytes de type macrophage et de type fibroblaste. Les fibroblastes permettent la production de la synovie. Des études ont démontré, à l'aide de modèles expérimentaux, que ces fibroblastes ont un comportement anarchique tout en affluant dans l'articulation. On a donc une hyperplasie de la membrane synoviale, appelée un pannus synovial, responsable du gonflement de l'articulation. (94) Les fibroblastes sécrètent également des facteurs pro-angiogéniques. Ainsi, de nouveaux micro-vaisseaux se forment, permettant l'afflux de lymphocytes T et B et de macrophages. Parmi les lymphocytes T, on retrouve aussi des lymphocytes T autoréactifs dirigés contre les protéines citrullinées. Les lymphocytes T sont responsables d'une réponse de type Th1 et vont donc produire des interleukines comme IL-1, IL-6, IL-12 et TNF- $\alpha$ . Ils sont aussi responsables d'une réponse Th17 qui va entraîner la sécrétion d'IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 et TNF- $\alpha$ . (95)

Les macrophages vont produire des cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et le TNF- $\alpha$ . (94) Les anticorps anti-CCP qui auront été produits vont se fixer sur les macrophages via leur récepteur FcR3a, ce qui aura pour conséquence la production de TNF- $\alpha$ .

On comprend donc que dans la polyarthrite rhumatoïde, on a une surproduction de TNF- $\alpha$ . Il convient maintenant de détailler le rôle de chacun des acteurs.

### **Rôle du TNF- $\alpha$**

Dans un premier temps, il est responsable de la sécrétion d'IL-1 par les macrophages. Cette interleukine augmente notamment la réponse des lymphocytes T et B et favorise leur recrutement au niveau de l'articulation.

Dans un second temps, il accroît la production de facteurs de croissance par les synoviocytes de type fibroblaste. Ainsi, le processus de néo-angiogenèse se met en place, ce qui permet l'afflux lymphocytaire.

Dans un troisième temps, il active la voie RANK. En effet, il est structurellement proche de RANK, étant donné qu'ils font partie de la même superfamille. Ainsi, le TNF- $\alpha$  peut intervenir sur le processus de formation des ostéoclastes et donc de destruction osseuse. De plus, il induit la synthèse de RANKL par les ostéoblastes. Il joue un rôle central dans la destruction de l'articulation.

Il est à noter que dans la polyarthrite, l'expression de RANKL est augmentée au niveau de la surface des synoviocytes, des ostéoblastes et des lymphocytes. Ainsi, RANKL (ligand) se fixe à son récepteur RANK et la lyse osseuse se met en place.

Dans un quatrième temps, il entraîne la sécrétion d'IL-6, qui est une cytokine pro-inflammatoire.

### **Rôle d'IL-17**

Comme évoqué précédemment, la réponse Th17 est responsable de la sécrétion d'IL-17a et d'IL-17F. Ces cytokines se fixent sur leurs récepteurs au niveau des synoviocytes. Cela va induire une prolifération et une résistance à l'apoptose de différents éléments immunitaires. Les synoviocytes prolifèrent de manière anarchique, aboutissant à une hyperplasie de la membrane synoviale, causant la synovite. De plus, des interleukines comme IL-6 et IL-8 sont sécrétées.

Ensuite, IL-17 est responsable de la synthèse de métalloprotéases comme MMP-1, MMP-2 et MMP-9. Ces métalloprotéases provoquent une chondrolyse et entraînent la destruction du cartilage de l'articulation.

De plus, IL-17 agit conjointement avec le TNF- $\alpha$  pour permettre l'expression de CCL20. CCL20 est une chimiokine à motif ligand de type C-C. Cette chimiokine recrute des molécules de type CCR6, soit des récepteurs à chimiokine de type C-C, comme par exemple des cellules dendritiques immatures, des lymphocytes B naïfs, des lymphocytes T. Ainsi, le processus inflammatoire s'auto-entretient.

Enfin, IL-17a augmente la synthèse de CCL7. Cette chimiokine est responsable du recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Il est important de noter que dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, le taux d'IL-17 est supérieur à celui du TNF- $\alpha$ . Cette supériorité explique le dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs et le fait que la réponse immunitaire devienne incontrôlable.

### **Rôle des chondrocytes**

Les études ont démontré que la lyse osseuse et cartilagineuse se fait via l'action des synoviocytes, mais pas seulement. En effet, les chondrocytes produisent des cytokines (IL-1, IL-17, IL-18 et le TNF- $\alpha$ ) pro-inflammatoires qui vont déclencher leur propre catabolisme. Le pool de chondrocytes diminue drastiquement, et le processus de chondrolyse continue, menant à la destruction de l'articulation. (95)

### **Rôle de la génétique**

Au niveau génétique, il a été démontré qu'une trentaine de régions du génome sont associées à la polyarthrite rhumatoïde. (93) On retrouve notamment le locus HLA-DRB1 qui prédispose à la maladie. En effet, au niveau de ce locus, on retrouve un épitope formé par une suite d'acides aminés (QKRAA/QRAA/RRAAA). Cet épitope est dit "partagé". Pour rappel, un épitope est la partie de l'antigène qui est reconnue par l'anticorps. Il est dit partagé quand différents antigènes ont le même épitope, ce qui engendre des réactions croisées.

Concrètement, cela veut dire qu'un anticorps A, censé reconnaître l'antigène A, va aussi reconnaître l'antigène B car les antigènes A et B ont un épitope partagé. Dans le cadre de la polyarthrite, c'est important, car cet épitope peut s'apparenter à des antigènes bactériens et déclencher la maladie. En effet, certaines bactéries sont des facteurs déclencheurs.

Certaines études ont pu mettre en évidence que ce locus HLA-DRB1 augmente la sélectivité des anticorps pour les protéines citrullinées. On le verra par la suite, cette sélectivité est en partie responsable du développement de la maladie.

Enfin, ce locus serait responsable de l'augmentation de l'activité de la tyrosine-phosphatase du récepteur des lymphocytes T. La conséquence directe est la formation d'un plus grand nombre de clones auto-réactifs, et donc un plus grand risque de développement de maladies auto-immunes. (95)

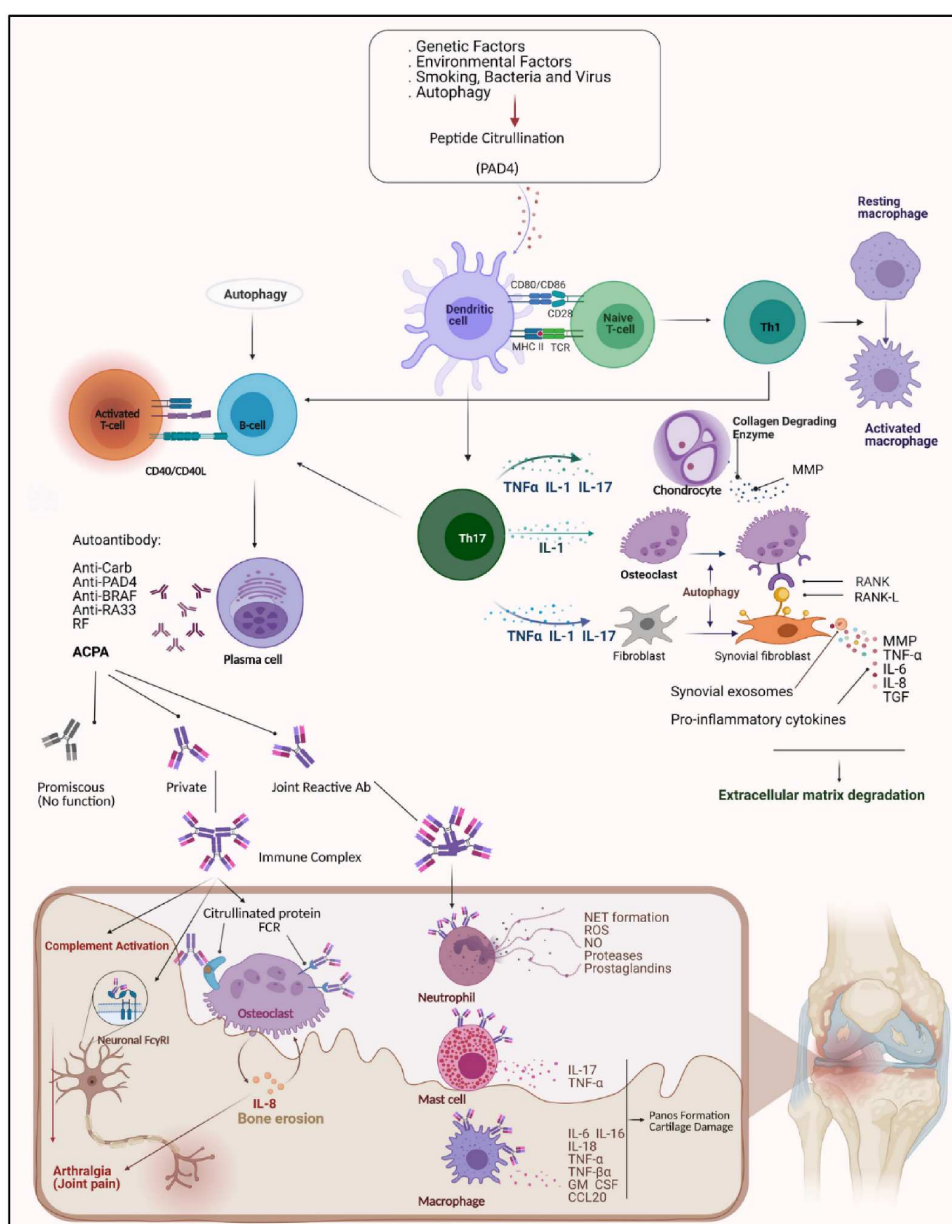


Figure 15 : Cascade inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde (96)

## Rôle de la citrullination et des ACPA (anticorps anti-peptides citrullinés)

La citrullination est un processus physiologique. Dans le cadre de la PR, ce processus est exacerbé à cause de différents facteurs : bactéries, tabagisme, certains gènes, etc. Ainsi, on observe un excès de citrullination.

La citrullination consiste en un remplacement de l'acide aminé arginine par l'acide aminé citrulline, en présence de calcium, grâce à la PAD (peptidyl-arginine deiminase). Or, l'arginine a une charge positive et la citrulline a une charge neutre. Ainsi, la chaîne polypeptidique de la protéine initiale change nécessairement de conformation. Cela aboutit à la formation d'un nouvel antigène avec un nouvel épitope. Une rupture de tolérance vis-à-vis du soi a donc lieu. L'antigène est présenté par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. L'ensemble de ce processus a lieu non pas dans l'articulation mais au niveau des poumons et de l'oropharynx.

En même temps, les plasmocytes vont produire un grand nombre d'ACPA (anticorps anti-peptide citrulliné). Ces ACPA sont des auto-anticorps qui vont s'associer au facteur rhumatoïde (RF) pour pouvoir ensuite reconnaître les protéines citrullinées. Ce complexe immun ainsi formé au niveau de l'articulation, active les macrophages via le récepteur FcγR. Les macrophages relarguent du TNF-α qui va ensuite entraîner la destruction et l'inflammation de l'articulation. (97) (98)

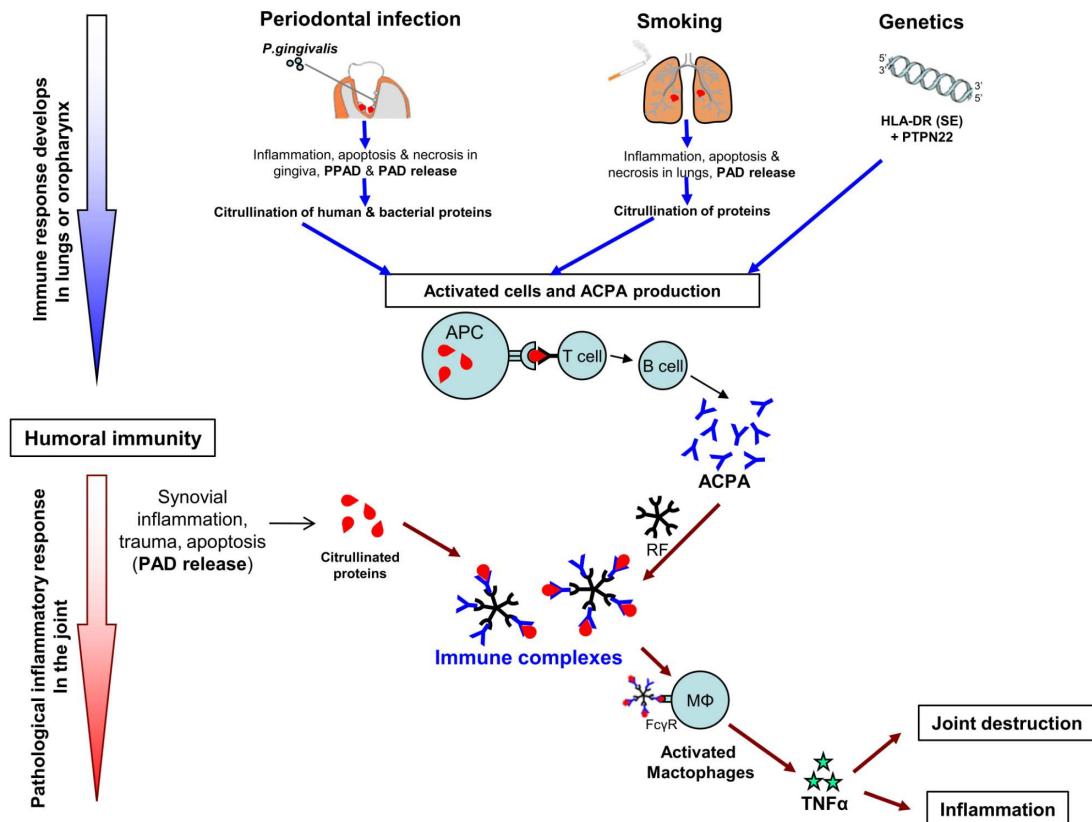


Figure 16 : Rôle de la citrullination dans l'apparition d'ACPA conduisant à l'atteinte articulaire (98)

## E - Diagnostic

Le médecin procède d'abord à un interrogatoire. Le patient décrit des douleurs au niveau des articulations des mains, des poignets, des pieds et des chevilles. Très généralement, les articulations sont touchées de manière symétrique et les douleurs évoluent de manière chronique, sur plus de 6 semaines.

Les douleurs arrivent en fin de nuit, jusqu'au matin. Le patient doit décrire un réveil compliqué, avec des articulations qui, suite à leur mise en route pendant une trentaine de minutes, deviennent moins raides et douloureuses. Les articulations sont gonflées et les mouvements de celles-ci sont limités. Elles peuvent aussi être déformées en "boutonnière" ou en "col de cygne" au niveau des mains.



Figure 17 : Déformations des mains d'un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde (90)

Un squeeze test est effectué, consistant à exercer une pression de manière transversale sur les articulations métacarpophalangiennes et métatarsophalangiennes. Le patient exprime une douleur à la suite de ce test.

Ensuite, le médecin ou le rhumatologue prescrit des analyses biologiques le plus rapidement possible, idéalement dans les 6 semaines suivant le début des symptômes.

Dans un premier temps, il recherche un syndrome inflammatoire avec une CRP et une VS (vitesse de sédimentation) élevées. Ensuite, au niveau de l'hémogramme, il y a une possible hyperleucocytose, voire une thrombocytose. Une hypergammaglobulinémie est également recherchée par électrophorèse des protéines sériques.

Dans un second temps, il prescrit la recherche d'auto-anticorps, notamment du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), par méthode ELISA. Le facteur rhumatoïde est une IgM dirigée contre des IgG. Sa spécificité est de 65 à 85 %. En effet, on le retrouve dans d'autres pathologies comme Gougerot-Sjögren, certaines maladies infectieuses (tuberculose, syphilis, etc.). C'est pourquoi, si les analyses mettent en évidence la présence de ce facteur, cela ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic de PR. En outre, l'absence d'ACPA ne permet pas d'éliminer le diagnostic de la PR.

Si c'est possible, le praticien réalise une ponction au niveau d'une articulation touchée pour rechercher une inflammation du liquide synovial. L'inflammation est caractérisée par la présence de plus de 2000 leucocytes/mL, avec majoritairement des polynucléaires neutrophiles. Ensuite, le liquide synovial doit être stérile et ne doit présenter aucun cristal afin d'éliminer une arthrite infectieuse ou la goutte.

Enfin, le rhumatologue prescrit une radiographie des mains, des pieds et de toutes les articulations douloureuses. En cas de PR débutante, il est souvent difficile de mettre en évidence des modifications osseuses. Cependant, cet examen est important, car il constitue un point de référence permettant de suivre l'évolution de la maladie. Si la PR est dans une phase plus avancée, le médecin doit pouvoir voir des érosions osseuses et des pincements articulaires.

Pour pouvoir diagnostiquer la maladie, les rhumatologues s'appuient sur une classification établie par un organisme européen, l'EULAR (Alliance européenne des associations de rhumatologie), et un organisme américain, l'ACR (American College of Rheumatology). (88)

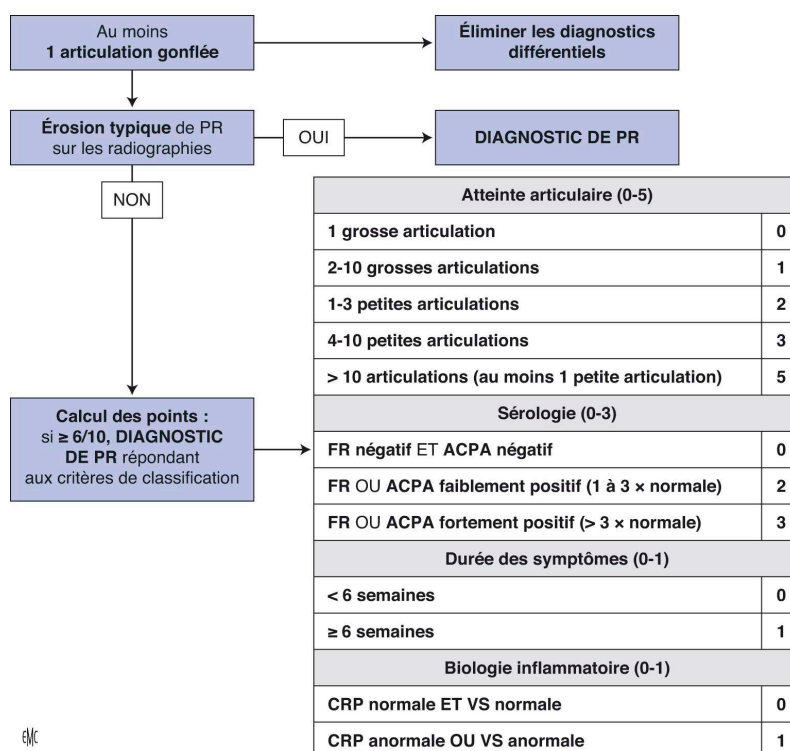


Figure 18 : Critères de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (88)

## F - Traitements médicamenteux

### a - Traitements symptomatiques

Une fois la polyarthrite diagnostiquée, le rhumatologue va mettre en place un traitement de fond. Cependant, ce traitement de fond met du temps à agir. C'est pourquoi on y associe un traitement symptomatique pour soulager le patient immédiatement. On retrouve les AINS, les corticoïdes per os ou par infiltration. Ces traitements permettent de diminuer l'inflammation et donc les douleurs et les gonflements associés.

Concernant la corticothérapie par voie orale, il est nécessaire de l'interrompre progressivement dans les 3 à 6 mois après son initiation. En général, cette période correspond au délai nécessaire pour que le traitement de fond soit efficace à 100 %.

## **b - Critères de choix des traitements de fond**

En première ligne, le méthotrexate est prescrit. Il est initié le plus vite possible, dès l'apparition des premiers signes et le diagnostic de la maladie, afin de maximiser les chances de rémission. Il est administré une fois par semaine par injection ou par voie orale. L'injection est intéressante car elle limite les effets indésirables digestifs. Comme évoqué dans le rhumatisme psoriasique, le patient doit réaliser un bilan préthérapeutique et doit être suivi assidûment.

En cas de contre-indications ou d'impossibilité d'utiliser le méthotrexate, le rhumatologue peut prescrire du léflunomide, 20 mg/j ou de la sulfasalazine à 2 ou 3 g/j. La sulfasalazine est une molécule intéressante car elle peut être utilisée en cas de grossesse.

Au bout de 3 mois, l'évolution de la maladie est évaluée et une amélioration doit être observée. Après 6 mois, le praticien vérifie si les objectifs thérapeutiques sont atteints. Ces objectifs sont :

- Contrôle de l'activité de la maladie, soit une rémission ou une diminution de l'activité de la maladie ;
- Prévention des lésions et du risque de handicap ;
- Préservation de l'espérance de vie en limitant les comorbidités.

Si les objectifs thérapeutiques sont atteints, le traitement de fond est poursuivi.

Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints, le rhumatologue évalue la présence de facteurs de mauvais pronostic comme des érosions, la présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA, une activité modérée à forte, un échec de plus de deux traitements conventionnels.

Si ces facteurs de mauvais pronostic ne sont pas présents, le rhumatologue choisit alors de changer de traitement conventionnel ou d'en ajouter un autre. Par exemple, il peut ajouter de la sulfasalazine en plus du léflunomide.

Si le patient montre des signes de mauvais diagnostic, le rhumatologue ajoute alors un bdMARD au traitement initial. On retrouve notamment :

- Les anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab et golimumab),
- Les anti-IL-6 récepteurs (sarilumab et tocilizumab),
- CTL4-Ig (abatacept),
- Anti-CD20 (rituximab).

Au bout de 3 mois, le rhumatologue évalue l'amélioration et après 6 mois, il évalue si les objectifs thérapeutiques sont atteints. S'ils sont atteints, alors le traitement est poursuivi. Si les objectifs ne sont pas atteints, un autre bdMARD est prescrit ou bien le praticien choisit de mettre le patient sous tsDMARD, c'est-à-dire sous JAKi. La mise sous inhibiteur de janus kinases est possible si le patient a moins de 65 ans, ne fume pas et que ses risques cardiovasculaires sont faibles. Parmi les JAKi, on trouve le tofacitinib, le baricitinib, l'upadacitinib et le filgotinib.

Il est nécessaire de rappeler que l'ensemble des bdMARD et des JAKi peuvent être utilisés en même temps que le méthotrexate, sauf contre-indications. En effet, leur association potentialise les chances d'atteindre les objectifs thérapeutiques. (88)

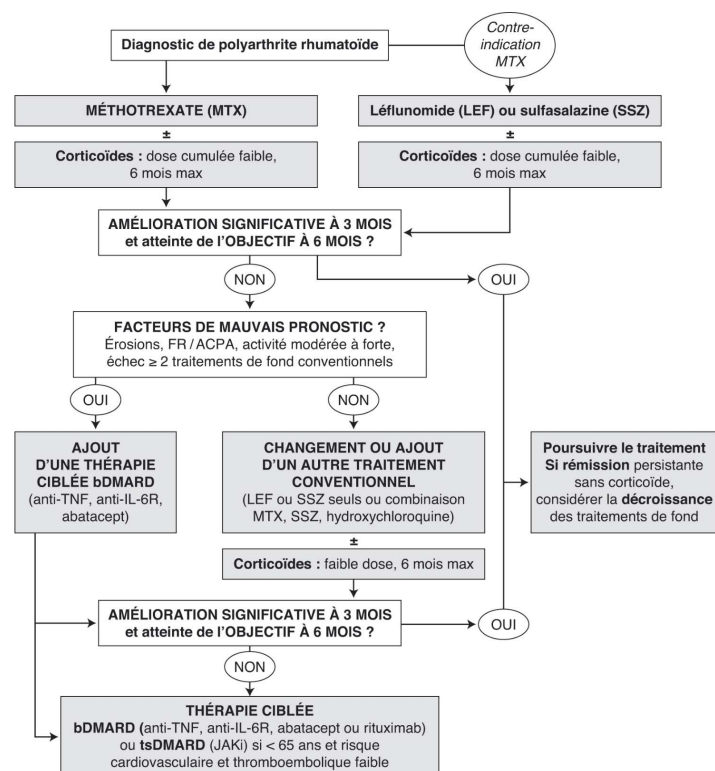


Figure 19 : Arbre de décision pour les traitements de la polyarthrite rhumatoïde (88)

### c - Détails des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde

Certains traitements ont déjà été présentés dans le cadre de l'arthrite psoriasique comme : le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, les JAKi (baricitinib, upadacitinib, tofacitinib, filgotinib), l'abatacept et les anti-TNF $\alpha$ (adalimumab, étanercept, golimumab, certolizumab, infliximab). Nous ne reviendrons donc pas sur ces traitements. En revanche, nous nous attarderons sur les autres options thérapeutiques.

#### Anti-IL-6 récepteur

##### Sarilumab

Sarilumab est un anticorps monoclonal humain que l'on retrouve dans la spécialité Kevzara<sup>®</sup>. Cet anticorps se lie aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine 6. Ainsi, cette interleukine pro-inflammatoire ne peut plus se fixer à ses récepteurs. Sa voie de signalisation est donc bloquée. Il est intéressant de pouvoir l'empêcher d'exercer son action car elle permet la migration et l'activation des lymphocytes T et B et des ostéoclastes. C'est une interleukine clé qui entretient le processus inflammatoire.

L'anticorps est injecté par voie sous cutanée, au niveau du bras, de l'abdomen ou de la cuisse. Il est important de dire au patient qu'il faut toujours varier les sites d'injection.

Pour les femmes, une contraception efficace doit être prise pendant l'ensemble du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de celui-ci.

En outre, chaque patient doit toujours avoir sur lui une carte patient mentionnant qu'il prend ce traitement.

Les principaux effets indésirables sont l'hypercholestérolémie, la neutropénie et une augmentation des transaminases. Comme le médicament est administré par voie injectable, des réactions au niveau du site d'injection peuvent survenir. Par ailleurs, il s'agit d'un traitement immunosuppresseur ; le patient présente donc un risque accru d'infections, notamment des voies respiratoires hautes et des voies urinaires.

Afin de surveiller ces effets indésirables, un suivi est mis en place. Tout d'abord, une surveillance lipidique est mise en place, avec la réalisation d'un bilan lipidique à l'initiation du traitement puis tous les 6 mois. Ensuite, un dosage des transaminases est réalisé à l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois. Enfin, une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée à l'initiation, puis tous les 1 à 2 mois par la suite.

C'est un médicament d'exception réservé aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. (99)

### **Tocilizumab**

Tocilizumab est un anticorps humanisé que l'on retrouve dans deux spécialités : Roactemra® et Tienne®. De la même manière que le sarilumab, il va se fixer aux récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6. IL-6 ne peut donc plus remplir son rôle et l'inflammation est en partie contrôlée. C'est un traitement immunosuppresseur.

L'anticorps est injecté par voie sous-cutanée, dans le haut du bras, l'abdomen ou la cuisse. Les sites d'injection doivent varier. Il faut également faire attention à ne pas secouer la seringue avant administration.

Pour les femmes, une contraception efficace est exigée à partir du début du traitement, jusqu'à 3 mois après l'arrêt de celui-ci.

Les effets indésirables retrouvés sont majoritairement des neutropénies, des dyslipidémies, des réactions au site d'injection, une prise de poids, une élévation de la tension artérielle et beaucoup de troubles gastro-intestinaux. Étant donné que c'est un immunosuppresseur, les patients sont plus à risque d'infections des voies aériennes supérieures.

Pour vérifier l'évolution de ces effets indésirables, la fonction hépatique, ainsi que la formule sanguine et le bilan lipidique sont régulièrement suivis. (100)

La prescription de ces médicaments est réservée aux spécialistes en médecine interne, en rhumatologie et en pédiatrie. (101)

### **Anti-CD20**

#### **Rituximab**

Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique que l'on trouve dans différentes spécialités comme Mabthera® ou Truxima®. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B. Le rituximab entraîne la lyse cellulaire par trois mécanismes différents.



Afin de limiter la perte de motricité, des séances de kinésithérapie seront nécessaires. (88) Pour aider le patient au quotidien et le soulager, des attelles peuvent être proposées tout comme des chaussures orthopédiques adaptées. Si le patient en ressent le besoin, il peut utiliser des aides à la marche, telles que des cannes ou des béquilles.

Une activité physique peut également être mise en place, de préférence en dehors des phases de poussées. Les sports doux, sans mouvements brusques ni impacts, sont conseillés. Il est préférable de pratiquer des séances courtes et régulières plutôt que des séances plus longues et intenses.

L'activité physique permet de diminuer la surcharge pondérale et donc le poids exercé sur les articulations. L'alimentation joue également un rôle clé. Il ne faut pas hésiter à orienter le patient vers un diététicien ou un nutritionniste. (104)

Si certaines tâches du quotidien deviennent difficiles à réaliser, le patient peut faire appel à un ergothérapeute afin d'adapter son environnement et bénéficier d'aides techniques.

Étant donné que c'est une pathologie difficile à vivre psychologiquement, il peut s'adresser à un psychologue si le besoin s'en fait sentir.

Tout comme pour les autres pathologies, il est nécessaire de lutter contre l'obésité et cela passe par un régime méditerranéen, réputé pour être anti-inflammatoire et riche en antioxydants.

Enfin, le rôle du pharmacien est de vérifier que le patient est bien à jour au niveau vaccinal. Il peut également lui proposer des vaccinations contre la grippe et le Covid. La prévention des infections passe aussi par la vaccination de l'entourage, pour mieux protéger le patient. (88)

## **5 - Spondylarthrite ankylosante**

### **A - Définition**

En grec, *spondylos* signifie vertèbre et *arthritis* signifie "maladie qui vient de l'articulation". On comprend donc que c'est une maladie inflammatoire chronique qui touche la colonne vertébrale. Un des premiers symptômes qui va être ressenti est une rachialgie.

Il existe plusieurs types de spondylarthrites. Dans un premier temps, on trouve les spondylarthrites à prédominance périphérique avec des arthrites et des enthésites.

Dans un second temps, on a les spondylarthrites à prédominance axiale avec des rachialgies et des pygalgies. Elles peuvent être "radiographiques" ou "non radiographiques". Le terme radiographique est employé quand une sacro-iliite est retrouvée à la radiographie.

On va s'intéresser aux spondylarthrites axiales (SpA) radiographiques, qui sont aussi appelées spondylarthrite ankylosante. (105)

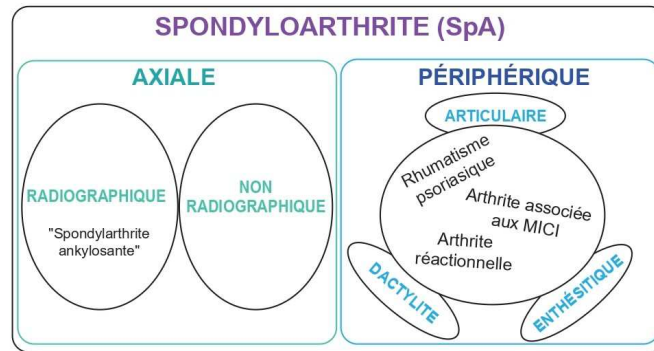


Figure 21 : Classification des spondylarthrites (106)

En termes de symptomatologie, on retrouve dans un premier temps un syndrome axial avec des douleurs et des raideurs au niveau du rachis.

Les patients présentent des douleurs et des raideurs articulaires. Ils décrivent des douleurs en deuxième partie de nuit et au matin. Elles s'atténuent au cours de la journée. Au réveil, les patients décrivent un engourdissement qui s'atténue après une trentaine de minutes. C'est le dérouillage matinal.

Les douleurs sont localisées au niveau des articulations sacro-iliaques. Ainsi, le patient décrit des douleurs dans la région fessière, descendant dans la face postérieure de la cuisse. La douleur est plutôt unilatérale.

Des dorsalgies peuvent aussi être observées, soit des sensations douloureuses au niveau des cervicales et du dos. Elles sont causées par une atteinte costovertébrale.

Enfin, le patient peut avoir des douleurs au niveau de la région thoracique antérieure. Elles sont dues à l'atteinte articulaire sterno-costale et sterno-claviculaire.

Concernant l'évolution de la maladie, elle commence toujours par la région lombaire et sacro-iliaque. On observe des périodes de poussées et des périodes d'accalmie. Le caractère ankylosant arrive progressivement. Il est causé par une ossification progressive des enthèses du thorax et du rachis. Cette ankylose est responsable d'une anomalie de posture et d'une diminution de l'amplitude thoracique. (107)

Parmi les autres symptômes, les patients peuvent souffrir d'enthésites au niveau du tendon d'Achille ou d'aponévrose plantaire. Celles-ci se manifestent par des douleurs au talon, surtout au réveil quand le patient pose le pied au sol puis elles s'atténuent progressivement au cours de la journée.

En outre, les atteintes articulaires peuvent se prolonger aux membres inférieurs, notamment au niveau des genoux et des chevilles. L'atteinte à surveiller en priorité est la coxite (inflammation de l'articulation entre le coccyx et le fémur). Elle survient généralement dans les cinq années suivant le début de la maladie. C'est l'une des atteintes les plus invalidantes au quotidien. Il est donc nécessaire de prendre en charge la pathologie rapidement pour limiter cette atteinte.

Ensuite, au niveau des mains et des pieds, les doigts et les mains sont "en saucisses". Ils sont tuméfiés, gonflés, rouges et douloureux.



Figure 22 : Orteil en saucisse (108)



Figure 23 : Posture d'un patient atteint (109)

Des symptômes extra-articulaires sont également présents. Premièrement, les patients sont amaigris, et ont une grande fatigue. Deuxièmement, cette maladie est associée à d'autres pathologies, comme des uvéites, du psoriasis, des MICI, des atteintes cardiovasculaires, etc. (107)

## **B - Épidémiologie**

La spondylarthrite ankylosante est la deuxième cause de rhumatisme. La spondylarthrite a une prévalence de 0,35 % en France. (110) Pour la spondylarthrite axiale spécifiquement, le chiffre est difficilement estimable et varie selon les études, mais il serait de 0,08 %. (107) Elle se déclare généralement chez le jeune adulte, avant 35 ans. L'âge moyen de début des symptômes est de 26 ans.

Dans les spondylarthrites, le sex-ratio est équilibré. Cependant, pour les spondylarthrites axiales, le sex-ratio est de 2 à 3 hommes pour 1 femme. (110)

## **C - Facteurs de risque**

Premièrement, la génétique joue un rôle dans le déclenchement de la maladie. Ce rôle a été démontré et est causé par la présence de l'allèle HLA-B27. Il est retrouvé chez 86 % des patients souffrant de la spondylarthrite ankylosante. Ainsi, d'autres facteurs entrent en jeu. Cette hypothèse est corroborée par le fait que, chez les jumeaux monozygotes, la concordance est de 63 %.

Deuxièmement, le microbiote semble aussi avoir une influence. Des études ont modifié le génome de rats pour qu'il exprime HLA-B27. Ces rats ont été élevés de manière stérile. À l'âge adulte, ces rats ont été mis en contact avec des rats adultes ayant leur propre flore bactérienne. Les rats modifiés génétiquement ont développé une spondylarthrite ankylosante, surtout après qu'ils ont contracté des infections gastro-intestinales. Ainsi, chez les humains, on peut supposer que les bactéries jouent un rôle de déclenchement.

Troisièmement, il semblerait que les patients dont le métier est contraignant physiquement, soient plus à risque de développer la maladie.

Quatrièmement, la spondylarthrite ankylosante touche majoritairement les hommes, avec un sex-ratio d'environ 2 à 3 hommes pour une femme. Les hommes présentent également un risque plus élevé d'uvéites que les femmes. De plus, chez les hommes, la maladie débute plus tôt et est diagnostiquée plus rapidement que chez les femmes.

Cinquièmement, le taux de vitamine D semble impliqué. En effet, un taux de vitamine D correct est associé à un moindre risque de spondylarthrite ankylosante.

Sixièmement, le tabagisme est pro-inflammatoire et augmente le risque de déclencher la maladie, tout comme le risque de complications, surtout chez les individus génétiquement prédisposés. (111)

## **D - Physiopathologie**

La physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante peut être abordée en quatre étapes distinctes.

En premier lieu, le tissu synovial de la capsule articulaire des enthèses est inflammé. Les scientifiques ont émis deux hypothèses quant à la genèse de cette inflammation.

La première hypothèse est que le stress mécanique appliqué au niveau des enthèses, entraîne des microtraumatismes. Ces microtraumatismes augmentent la vascularisation au niveau de l'enthèse grâce à la sécrétion de prostaglandines. De plus, le système immunitaire reconnaît de manière croisée des antigènes bactériens et un autoantigène. Ainsi, les antigènes affluent et sont reconnus par le Toll-like Receptor (TLR) des cellules dendritiques, des monocytes et des macrophages. Ensuite, ces molécules activées vont stimuler les cellules de l'immunité innée, qui vont elles-mêmes sécréter du TNF- $\alpha$ , des interleukines 1 et 6.

La deuxième hypothèse concerne une potentielle auto-immunité acquise par le malade. Notamment, la présence de lymphocytes T CD8+ dirigés contre le domaine G1 l'agrécane. Or, ce domaine est principalement situé au niveau du squelette axial, de l'uvée et des cellules musculaires lisses, expliquant la typologie des atteintes dans la spondylarthrite ankylosante.

En second lieu, l'érosion osseuse s'additionne à l'inflammation. Les cellules présentatrices d'antigènes présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïfs, tout en sécrétant de l'IL-6 et de l'IL-1. Une réponse immunitaire de type Th17 se déclenche. De plus, les cellules présentatrices d'antigènes produisent de l'IL-23 qui pérennisent la lignée Th17. Par la suite, des interleukines 17A et 17B sont sécrétées.

L'ensemble de ces cytokines entraîne le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, en direction des foyers inflammatoires. Le processus inflammatoire continue et s'amplifie par la sécrétion d'interleukines pro-inflammatoires 1 et 6 et du TNF- $\alpha$ . Cela aboutit à une boucle d'amplification de l'inflammation et à une surproduction d'IL-17. Au niveau de la synovie, IL-17 permet surtout l'excrétion de facteurs chimiotactiques qui enclenchent un afflux de lymphocytes T et B, de monocytes et de polynucléaires neutrophiles. En outre, IL-17 permet l'expression de métalloprotéases, responsables de la destruction osseuse. De plus, elle augmente l'expression du facteur RANK au niveau des ostéoclastes. Ainsi, RANK interagit avec RANKL, aboutissant à l'érosion osseuse.

En troisième lieu, la synthèse osseuse est excessive au niveau de la colonne vertébrale. À ce niveau, des dépôts osseux forment des syndesmophytes entre les disques intervertébraux. La colonne prend un aspect en "bambou". Des excroissances peuvent aussi apparaître. La minéralisation osseuse peut être telle qu'elle entraîne une ankylose chez le patient. Les ostéoblastes seraient responsables de cette croissance osseuse excessive. Cependant, des études montrent que d'autres éléments entrent en jeu.

Par exemple, la protéine PGE2 (prostaglandine E2) stimule la prolifération des ostéoblastes. De plus, elle synthétise de la phosphatase alcaline, permettant la minéralisation osseuse.

Ensuite, la protéine BMP (Bone Morphogenetic Protein) semble aussi impliquée. BMP2 permet la différenciation des chondrocytes et BMP7 permet leur hypertrophie. L'hypertrophie des chondrocytes amène soit à leur apoptose, soit à leur différenciation en ostéoblastes. Dans la spondylarthrite ankylosante, cette famille de protéines est retrouvée en plus grande quantité en comparaison avec un individu sain. Cela s'expliquerait par une carence en protéine Noggin, l'antagoniste naturel de BMP.

Enfin, la protéine Wnt est présente en excès, et son rôle est de permettre la différenciation ostéoblastique. (112)

## **E - Diagnostic**

Pour commencer, lors de son passage chez le médecin généraliste, le patient décrit ses symptômes, notamment des douleurs au niveau du dos. Le praticien oriente l'interrogatoire en posant quelques questions clés (annexe 4) pour essayer au maximum d'optimiser son temps et d'orienter correctement le patient par la suite.

Une fois chez le rhumatologue, celui-ci commence par réaliser l'anamnèse. Il interroge le patient pour savoir si les douleurs se trouvent dans la région lombaire et à quel moment de la journée elles apparaissent. Il cherche à savoir si le matin, le patient se sent "verrouillé" au niveau de ces régions. De plus, le rhumatologue observe les doigts et les orteils pour évaluer si leurs formes sont typiques "en saucisse". En outre, au niveau extra-articulaire, il questionne le patient pour savoir s'il a déjà eu les yeux rouges, signe d'uvéïte. Enfin, les antécédents familiaux sont abordés.

D'un point de vue biologique, un syndrome inflammatoire est recherché. Pour cela, un dosage de la CRP est prescrit. Dans 60 % des spondylarthrites, la CRP est normale, alors que le diagnostic de spondylarthrite est posé par la suite. Ensuite, il est possible de faire une ponction articulaire pour analyser le liquide synovial. Celui-ci doit être stérile, sans microcristaux et doit présenter un grand nombre de cellules immunitaires pour pouvoir le qualifier d'inflammatoire.

D'un point de vue génétique, le rhumatologue prescrit la recherche de l'allèle HLA-B27. Sa mise en évidence ne peut pas confirmer le diagnostic et son absence ne peut pas l'infirmier. En effet, 5 à 10 % des patients souffrant de la maladie n'ont pas cet allèle dans leur génome.

Enfin, des techniques d'imagerie comme l'IRM, la radiographie, l'échographie et le scanner, sont utilisées.

Dans un premier temps, on se focalise sur la colonne vertébrale. Une radiographie est prescrite pour vérifier la présence de "ponts osseux" entre les vertèbres, permettant de mettre en évidence une colonne vertébrale en "bambou". Les vertèbres sont soudées entre elles, signe d'ankylose. Une IRM est également prescrite pour observer l'inflammation à ce niveau.

Dans un second temps, on se focalise sur les articulations sacro-iliaques. Grâce à la radiographie, à un stade avancé, il est possible de mettre en évidence des signes d'érosions osseuses en cas d'atteintes articulaires. Si la maladie est à un stade précoce, le rhumatologue peut prescrire une IRM afin de démontrer une inflammation locale.

Dans un troisième temps, au niveau des entheses et des doigts douloureux, il est possible de faire une IRM afin de voir si ces zones sont inflammatoires. Un technicien

expérimenté peut également réaliser une échographie pour voir si ces zones présentent des épaisissements ainsi que des érosions osseuses. Ces examens permettent de savoir si le patient souffre de dactylites ou d'enthésites.

Dans un quatrième temps, il est possible de faire des IRM et des radiographies de toutes les autres articulations douloureuses, pour connaître leur stade et leur niveau d'atteinte.

En fonction des signes retrouvés, le rhumatologue est capable de poser le diagnostic et de déterminer le type de spondylarthrite en s'appuyant sur la classification et les critères établis par l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society). (105)

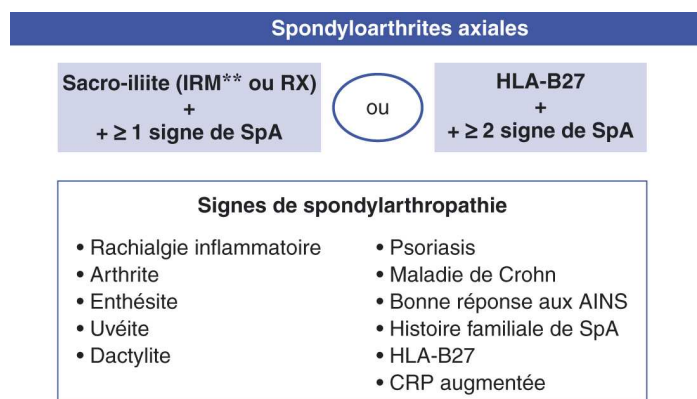


Figure 24 : Critères de classification des spondylarthrites axiales selon l'ASAS (105)

## F - Traitements médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse se base sur les recommandations de la SFR (Société Française de Rhumatologie), mises à jour en 2022.

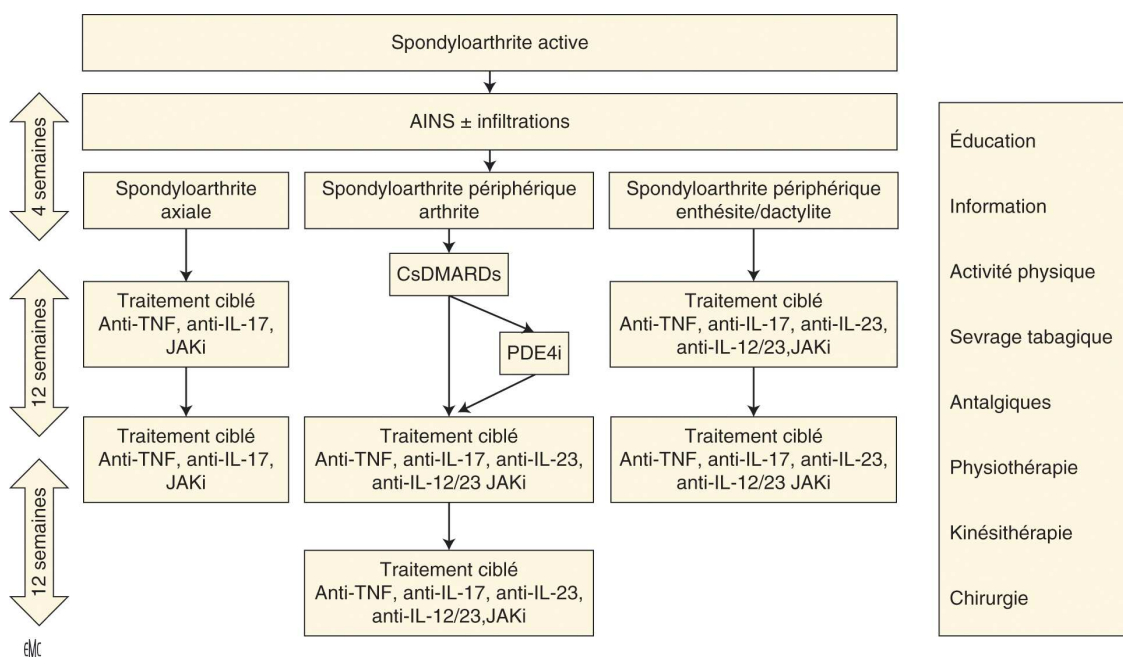


Figure 25 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge des spondylarthrites (109)

Dans un premier temps, le médecin prescrit des AINS et éventuellement des infiltrations. (109) Il est conseillé de tester un AINS pendant deux semaines, puis de le changer en cas d'échec. Parmi les AINS utilisés, on retrouve le kétoprofène, le diclofénac, l'acéclofénac, le célécoxib et le naproxène. Si besoin, d'autres antalgiques peuvent être associés. Cependant, il n'est pas pertinent de mettre un patient sous corticothérapie dans le cadre de cette pathologie. En effet, les corticoïdes sont inefficaces sur les douleurs provoquées par la spondylarthrite.

Après quatre semaines de traitement, le rhumatologue évalue si les objectifs thérapeutiques sont atteints, et en fonction, il décide de changer de ligne de traitement ou de continuer avec les AINS. (105) Si le changement est acté, il a la possibilité d'échanger entre différentes classes médicamenteuses en fonction du type de spondylarthrite. Pour la SpA, les options thérapeutiques sont les suivantes :

- Anti-TNF- $\alpha$  : adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, étanercept et infliximab ;
- Anti-IL-17 : secukinumab et ixekizumab ;
- JAKi : upacitinib et tofacitinib. (109)

Après douze semaines, le rhumatologue et le patient font à nouveau le point pour évaluer si les objectifs thérapeutiques sont atteints. Sinon, le praticien choisit un autre traitement parmi ceux présentés ci-dessus. (105)

## **G- Traitements non médicamenteux**

Dans un premier temps, il est intéressant de mettre en place l'éducation thérapeutique du patient. L'intérêt est de lui permettre de comprendre sa pathologie et d'apprendre à la gérer au quotidien.

Deuxièmement, chez les patients fumeurs, un accompagnement au sevrage tabagique est recommandé. En effet, le tabac entraîne une mauvaise réponse aux traitements médicamenteux et le risque d'évolution vers l'ankylose est plus élevé. Le patient doit aussi limiter sa consommation d'alcool et apprendre à gérer son stress pour limiter l'inflammation et la prise de poids.

Troisièmement, il est nécessaire de contrôler le poids du patient. Il est prouvé scientifiquement que la prise de poids augmente les douleurs. Ainsi, son contrôle passe par l'alimentation et l'activité physique.

Concernant l'alimentation, la Société française de rhumatologie recommande le régime méditerranéen et un apport suffisant en oméga-3.

Pour l'activité physique, son intérêt est démontré et permet de diminuer les douleurs ainsi que le risque d'ankylose, tout en ralentissant l'évolution de la maladie et ses retentissements. Trois activités principales peuvent être proposées : le renforcement musculaire, les exercices de type aérobie, et la flexibilité. Les exercices de type aérobie permettent de diminuer l'inflammation. Ils doivent être pratiqués au rythme de quatre à six séances par semaine. En général, les sports proposés sont la marche ou le vélo. Ensuite, avec la maladie, la masse musculaire décroît et impacte la posture. C'est pourquoi il est pertinent de pratiquer du renforcement musculaire trois fois par semaine. Enfin, après chaque séance, le patient peut faire des étirements, en se focalisant sur la colonne vertébrale pour limiter l'ankylose. Toute cette rééducation est mise en place par un kinésithérapeute. (109)

## **II - Généralités sur la phytothérapie**

### **1 - Définitions**

#### **A - Phytothérapie**

Le mot phytothérapie vient du grec *phyto*, signifiant “plante” et *therapeia*, signifiant “traitement”. C’est donc le “traitement ou la prévention des maladies par l’usage de plantes” d’après le dictionnaire Larousse.

Il existe d’autres branches de la phytothérapie comme :

- L’aromathérapie : utilisation des huiles essentielles des plantes, généralement obtenues par distillation.
- La gemmothérapie : utilisation de macérats alcooliques et glycinés de jeunes tissus végétaux comme des bourgeons et des radicules. Ces macérats sont préparés de différentes façons, mais ils sont généralement dilués au dixième. (113)

#### **B - Plante médicinale**

Les plantes médicinales font partie du monopole pharmaceutique selon l’art.L.4211-1 du Code de la santé publique. Les plantes reconnues comme médicinales en France, sont inscrites à la Pharmacopée française.

Une plante est qualifiée de médicinale quand au moins une de ses parties possède des propriétés thérapeutiques. Dans certains cas, cette plante peut aussi avoir un usage alimentaire, condimentaire ou entrer dans la composition de boissons hygiéniques.

La liste des plantes médicinales est établie par la Pharmacopée française depuis 1993. Cette liste est régulièrement mise à jour ; la dernière mise à jour date de janvier 2025. Elle est divisée en deux parties :

- Liste A : elle contient 490 plantes médicinales dont 148 plantes en vente libre, à usage alimentaire, condimentaire et pour les boissons hygiéniques. Ces plantes sont utilisées traditionnellement.
- Liste B : elle contient 170 plantes. Ces plantes présentent des effets indésirables supérieurs aux bénéfices potentiels liés à leur utilisation.

Ces listes sont susceptibles d’évoluer : une plante peut être supprimée de la liste ou peut être libérée, c’est-à-dire sortir du monopole pharmaceutique.

Concernant la nomenclature des plantes, on trouve d’abord leur nom français, aussi appelé nom vernaculaire. Or, ce nom français peut amener à des confusions entre différentes espèces. C’est pourquoi les plantes ont aussi une dénomination binomiale latine, reconnue à l’international. Ainsi, une plante est désignée par son nom de genre, suivi du nom d’espèce en latin. Par exemple, pour le laurier noble, cela sera *Laurus nobilis* L. Le “L” correspond à la première lettre du nom de la personne ayant officiellement décrit la plante, qui est ici Linné, le célèbre botaniste suédois. (114)

#### **C - Drogue végétale**

Selon la Pharmacopée européenne, “les drogues végétales sont essentiellement des plantes ou des parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l’état, soit le plus

*souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais*". Cette définition s'applique aussi aux champignons, aux lichens et aux algues. (115)

En phytothérapie, on utilise soit la drogue végétale, soit les préparations à base de drogue végétale.

## **D - Pharmacopée européenne**

La Pharmacopée européenne (PhE) est un référentiel européen de contrôle des médicaments et des ingrédients. Elle est rédigée et régulièrement mise à jour par la Commission européenne de la Pharmacopée. Depuis, le 1er janvier 2026, la 12<sup>ème</sup> édition est en vigueur et est disponible en ligne. La Commission européenne de la pharmacopée fait partie de l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé) et est basée à Strasbourg. La Pharmacopée européenne est un référentiel opposable qui doit être obligatoirement respecté par l'ensemble des signataires de la "Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne". Cette convention est signée par 39 États membres et l'Union européenne.

La mission première de la PhE est de garantir la santé publique. Elle émet des directives concernant le contrôle qualité des médicaments et des ingrédients, afin de garantir la sécurité des médicaments mis sur le marché. Pour accomplir cette mission, la Commission européenne de la Pharmacopée édite des textes appelés monographies. Ces monographies sont des supports scientifiques dans lesquels sont regroupés les contrôles qualitatifs et quantitatifs officiels nécessaires pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un ingrédient ou d'un médicament. Elles peuvent avoir pour objet des médicaments, des plantes médicinales, des préparations pharmaceutiques, des substances actives, etc.

Les monographies sont des référentiels scientifiques puisqu'elles sont rédigées par des groupes d'experts composés de scientifiques appartenant à différents secteurs :

- Secteur public : experts travaillant pour des pharmacopées nationales, des laboratoires de contrôle de médicaments, des inspecteurs, etc. ;
- Secteur privé : pharmaceutique, chimique ;
- Secteur académique ou de la recherche. (116)

## **E - Agence Européenne des Médicaments**

L'Agence européenne des médicaments (EMA pour *European Medicines Agency*) émet aussi des directives relatives aux plantes médicinales. En son sein, on retrouve plusieurs comités dont l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Ce comité est composé de scientifiques spécialisés dans les plantes médicinales. Leur rôle est d'harmoniser les pratiques européennes pour l'enregistrement ou la délivrance d'une AMM pour un médicament à base de plantes. Ils rédigent des monographies dans lesquelles ils donnent leur avis sur la sécurité et l'efficacité d'une drogue végétale ou d'une préparation à base de plantes pour un usage médical. Afin de donner leur avis, ils se basent sur des informations cliniques et non cliniques et sur la durée d'utilisation du produit dans l'Union européenne. Dans les monographies, on retrouve aussi d'autres informations importantes sur les plantes telles que :

- Leur indication,
- Leurs effets indésirables,
- Leurs précautions d'emploi,
- Leurs interactions médicamenteuses,

- Leurs contre-indications, etc.

Les plantes ayant une monographie sont soit des plantes ayant bénéficié d'un "usage bien établi" (UBE) grâce à la présence de preuves cliniques démontrant leur efficacité et leur sécurité, soit des plantes ayant un "usage traditionnel" qui démontre la sécurité et une possible efficacité. Il est à noter que ces deux usages dépendent du type de préparation. Ainsi, pour une même plante, une teinture peut bénéficier du statut d'usage bien établi (UBE) tandis que la poudre peut relever de l'usage traditionnel. Ces monographies ne doivent pas obligatoirement être suivies par les États membres. Cependant, si elles ne sont pas respectées pour un enregistrement ou une AMM, une justification est nécessaire. (117)

## **D - Médicament à base de plantes**

Un médicament à base de plantes contient "une substance active qui est une ou plusieurs substances végétales ou une préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou une préparation à base de plantes", selon l'article L. 5121-1, 16° du Code de la santé publique.

Ce médicament peut être une spécialité pharmaceutique, une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale) ou des drogues végétales.

Pour être qualifié de médicament à base de plantes en France, un produit doit obtenir une AMM (autorisation de mise sur le marché), délivrée par l'ANSM, ou être enregistré auprès de celle-ci. Afin de l'obtenir, les laboratoires ont trois recours possibles :

1. Sur la base d'un dossier complet : l'efficacité et la sécurité du produit doivent être prouvées par des essais cliniques. Cela aboutit à la délivrance d'une AMM classique.
2. Sur la base d'un usage médical bien établi depuis un minimum de 10 ans en France ou dans l'Union européenne. Le laboratoire doit prouver la sécurité et l'efficacité du produit à travers des données bibliographiques. Cela aboutit à la délivrance d'une AMM simplifiée.
3. Un enregistrement sur la base de l'usage traditionnel.

## **E - Préparations magistrales ou officinales**

Une préparation magistrale est préparée pour un patient donné, selon une prescription médicale, en l'absence de spécialité pharmaceutique équivalente. La préparation est réalisée de manière extemporanée.

Une préparation officinale peut en revanche être préparée à l'avance. La préparation doit obligatoirement être inscrite à la Pharmacopée ou au Formulaire National pour pouvoir être réalisée. La préparation peut être réalisée par des pharmacies uniquement.

Les tisanes, plus précisément le mélange de plantes, sont bel et bien des préparations. Ces mélanges sont détaillés dans des monographies présentes dans le Formulaire National.

Toutes ces préparations sont réalisées sous la responsabilité d'un pharmacien, tout en respectant les bonnes pratiques de préparation. (118)

## F - Complément alimentaire

Selon l'article 4 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006, les compléments alimentaires peuvent être composés de plantes ou de préparations à base de plantes (également des champignons, des algues ou du lichen), sauf celles ayant des propriétés pharmacologiques ou destinées à un usage thérapeutique exclusif. Ils se présentent sous différentes formes galéniques : gélules, pastilles, comprimés, ampoules, etc.

Un complément alimentaire est une denrée alimentaire qui vient compléter une alimentation normale et saine. C'est un produit qui peut uniquement être ingéré. Ce n'est pas un médicament, et il ne remplace ni l'alimentation, ni un traitement médical. Ainsi, des indications thérapeutiques ne peuvent pas figurer sur le conditionnement secondaire des compléments. Seules des allégations nutritionnelles de santé peuvent être inscrites sur les packagings, à condition qu'elles soient prouvées scientifiquement.

La réglementation des compléments alimentaires est nettement moins stricte que celle des médicaments. Cependant, ils sont tout de même soumis à certaines réglementations européennes. Le règlement (CE) n°178/2002 impose la sécurité, la conformité et la traçabilité du produit. (119)

Pour pouvoir être mis sur le marché, un complément alimentaire doit obligatoirement être déclaré auprès de la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation) depuis septembre 2025. Auparavant, cette déclaration était effectuée auprès de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), rattachée au ministre de l'Économie, et ce depuis mars 2006. La DGAL dépend du ministère de l'Agriculture, de l'Agro-alimentaire et de la Souveraineté alimentaire.

Il existe deux listes contenant les plantes autorisées dans les compléments alimentaires :

- "Arrêté Plantes" : 541 plantes autorisées, publié le 24 juin 2014
- "Liste plante" : 1011 plantes, publiée en janvier 2019 par la DGCCRF

Pour déclarer un produit, il existe deux procédures en fonction des ingrédients du produit :

- Procédure Article 15 : Tous les ingrédients du produit sont conformes à la réglementation française. Dès que la déclaration est terminée, le produit peut être mis sur le marché, sans même attendre le retour des autorités compétentes sur la conformité du produit.
- Procédure de reconnaissance mutuelle (Article 16) : le complément est déjà commercialisé dans l'un des pays membres de l'UE, sauf qu'un ou des ingrédients ne sont pas conformes à la réglementation française. Le fabricant doit fournir des analyses supplémentaires. Le produit pourra être mis sur le marché dès le retour des autorités sur la conformité du produit, dans un délai maximum de deux mois.

Une fois sur le marché, le complément alimentaire reste tout de même suivi. En effet, l'ANSES a mis en place le système de Nutrivigilance, permettant de veiller à l'apparition de certains effets indésirables. Il est possible pour les patients, les laboratoires et les professionnels de santé de déclarer ces effets. (120)

## **2 - Origine et histoire de la phytothérapie**

Les premières traces écrites d'utilisation des plantes en tant que remèdes datent d'il y a plus de 5000 ans. On les trouve sur les tablettes sumériennes qui décrivent douze recettes de préparation de médicaments à base de plantes.

Vers 2500 avant J.-C., en Chine, l'empereur Shen Nung a rédigé un livre sur les racines et les herbes : Ben T'Sao. Il évoque 365 remèdes élaborés à partir de plantes séchées, dont certaines sont encore utilisées aujourd'hui, comme le ginseng.

En 1500 avant J.-C., en Égypte, les papyrus d'Ebers contiennent plus de 800 prescriptions et plus de 700 plantes à visée thérapeutique.

Par la suite, Hippocrate (459-370 avant J.-C.) est le premier à faire le rapprochement entre une plante et une indication précise. Par exemple, l'indication de l'ail est le traitement des parasites intestinaux. Il va décrire comme cela plus de 300 plantes.

Théophraste (371-287 avant J.-C.) a, quant à lui, écrit deux ouvrages majeurs "De Causis Plantarum" et "De Historia Plantarum". Il est considéré comme le père de la botanique. En tout, il va détailler et classer plus de 500 plantes médicinales. En outre, il est aussi le premier à évoquer la nécessité de l'augmentation progressive des doses pour que le corps humain s'habitue à la plante qu'il reçoit.

Ensuite, Dioscoride, un médecin et militaire, partait souvent en voyage avec l'armée. Il en profita donc pour étudier les plantes lors de ses déplacements. Il rédigea "De Materia Medica" en 77 avant J.-C. Cet ouvrage va être utilisé jusqu'à la fin du Moyen Âge, début de la Renaissance. Il y décrit 657 remèdes d'origine végétale. Cet ouvrage est remarquable de par sa précision. En effet, il a pris le soin de détailler l'apparence des plantes, leur lieu de pousse, la manière dont il faut les récolter, la manière de fabriquer les préparations médicinales et les effets thérapeutiques attendus. C'est grâce à ce livre que Dioscoride est devenu le père de la pharmacognosie.

Un contemporain de Dioscoride, Pline l'Ancien, a voyagé en Allemagne et en Espagne pour y décrire environ 1000 plantes médicinales. Son travail complète l'œuvre de Dioscoride.

Au cours du Moyen Âge, l'art des plantes va se transmettre au niveau des monastères. Les moines sont responsables de les cultiver et de soigner les malades. À l'époque, ils soignaient principalement à l'aide de 16 plantes, comme la menthe, l'anis, la sauge, etc.

Les Arabes ont grandement contribué à l'étoffement des connaissances sur les plantes thérapeutiques. On en retrouve encore certaines dans les pharmacopées d'aujourd'hui : le curcuma, le safran, l'aloë, etc. On les voit décrites pour la première fois dans le livre "Canon Medicinæ" du célèbre médecin persan Avicenne. Ses ouvrages seront très utilisés par les médecins européens.

D'autres événements marquants de l'Histoire, comme les voyages de Marco Polo (Chine, Asie tropicale et Perse), les voyages de Vasco de Gama (Inde) et la découverte de l'Amérique ont permis la découverte et l'import de nouvelles plantes médicinales qui ont complété De Materia Medica.

Une avancée majeure a été permise par Paracelse (1493-1541), car il fut le premier à dire qu'il était possible de préparer des médicaments à partir de molécules chimiques issues des plantes.

Au XVIII<sup>ème</sup> siècle, Carl von Linné, un naturaliste suédois, continue de décrire des espèces de plantes. Il finit par inventer le système de nomenclature actuel, la nomenclature binomiale : nom de genre avec la première lettre en majuscule, suivi du nom d'espèce en minuscule.

Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, la morphine fut le premier alcaloïde isolé du pavot. S'ensuit la découverte d'autres alcaloïdes et de nouvelles molécules chimiques issues de plantes comme les tanins ou les saponosides. Cependant, la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle est critique pour la phytothérapie. L'efficacité des médicaments à base de plantes est remise en cause, notamment leur stabilité dans le temps. Des méthodes d'extraction, de préparation et de conservation sont donc mises en place pour assurer la stabilité des principes actifs dans le temps.

Grâce à ces anciens ouvrages, des plantes parfois oubliées sont étudiées de nos jours : composition, effet thérapeutique, etc. Parmi ces anciennes plantes, certaines font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique grâce à leur redécouverte, comme c'est le cas pour l'*Opium* du pavot somnifère et la colchicine du *Colchicum*. (121)

### **3 - Principales préparations autorisées**

#### **Poudre de plantes médicinales**

La drogue végétale est généralement séchée puis pulvérisée. Ensuite, la poudre obtenue est tamisée et groupée en fonction de la taille de la poudre : fine, très fine, etc. C'est la granulométrie. Cette poudre peut ensuite être utilisée pour fabriquer des sachets-doses pour tisane, des gélules, des comprimés ou des teintures. (122)

#### **Extraits mous**

C'est une préparation semi-solide. Les drogues végétales sont d'abord trempées dans un solvant d'extraction. Ensuite, le solvant s'évapore partiellement ou totalement et on obtient la préparation escomptée à la concentration voulue. Le DER (Droque Extract Ratio) ou le ratio drogue-extrait d'un extrait mou est généralement de 3:1. Selon la Pharmacopée Européenne et les lignes directrices de l'EMA, le DER est défini comme "le rapport entre la quantité de drogue végétale (matière première végétale) utilisée pour fabriquer une préparation végétale et la quantité de préparation obtenue".

#### **Extraits secs**

C'est une préparation solide obtenue par extraction totale du solvant d'extraction. Si l'évaporation s'est faite à l'aide d'un nébulisateur, le produit obtenu est un nébulisat. Le DER d'un extrait sec est généralement 6-8:1.

#### **Extraits fluides**

C'est une préparation liquide obtenue après mise en contact des drogues végétales avec un solvant d'extraction comme l'éthanol ou l'eau. On peut aussi l'obtenir par dissolution d'un

extrait sec ou mou de la drogue végétale dans de l'eau ou de l'éthanol. Le DER d'un extrait fluide est 1:1.

### **Oléorésines**

Ce sont des extraits de consistance semi-solide, composés d'une résine dans une huile essentielle ou dans une huile grasse.

### **Teintures**

Les teintures sont des préparations liquides. Elles sont obtenues par macération d'une partie de drogue végétale dans 5 ou 10 parties de solvant d'extraction (éthanol). On peut aussi l'obtenir par dissolution d'un extrait sec ou mou d'une drogue végétale dans de l'éthanol. Le DER d'une teinture est soit 1:5 soit 1:10.

La réglementation des teintures est stricte. Des règles précises sont établies pour les zones et le mode de culture, le mode de récolte, les variétés et les modes de préparation. Ainsi, les fabricants sont en capacité de mentionner les composants, les teneurs en alcool et les drogues végétales présentes dans les teintures. Elles sont généralement utilisées en gouttes. (114)

### **Huiles essentielles**

Les huiles essentielles sont des produits odorants d'origine végétale, généralement de composition complexe, obtenues soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par un procédé mécanique (expression à froid dans le cas de l'épicarpe de fruits de *Citrus*), soit par distillation sèche ; d'autres procédés tels que l'extraction par solvant, par gaz sous pression ou l'enfleurage ne sont pas admis par la Pharmacopée européenne.

### **Macérats glycérinés**

Ce sont des préparations liquides obtenues à partir de bourgeons et de jeunes pousses frais, par action du glycérol ou d'un mélange de glycérol et d'alcool de titre approprié. Le macérat glycériné est le principe de la gemmothérapie. Deux méthodes de préparation existent : le macérat glycériné dilué au 10<sup>e</sup> est décrit à la Pharmacopée européenne dans le chapitre "Médicament homéopathique". Le deuxième est un macérat concentré qui n'est pas décrit à la Pharmacopée, et qui est commercialisé uniquement sous le statut de complément alimentaire.

### **Alcoolats de plantes médicinales**

Le principe consiste à faire macérer des plantes fraîches ou sèches dans de l'alcool. On obtient un alcool chargé en principe actif de drogues végétales par distillation. Cet alcoolat est aussi appelé élixir ou essence.

Il est administré en gouttes, dilué dans l'eau car la teneur en alcool est élevée. (122)

## **4 - Inconvénients de l'usage des plantes**

Dans la conscience collective, les plantes sont naturelles, donc sans risque. Or, ce raccourci peut être dangereux, notamment en cas d'automédication.

Premièrement, certaines plantes sont toxiques ou peuvent le devenir lorsqu'elles sont utilisées à des doses élevées. De nombreux récits d'empoisonnement ont été rapportés de l'Antiquité jusqu'à nos jours. Par exemple, des soldats parachutistes ont effectué un stage de survie dans les Pyrénées. Ils se sont nourris de racines d'aconit tue-loup et en sont décédés.

Certains composants des plantes sont dangereux, c'est par exemple le cas des protéines présentes dans les graines de ricin ou des hétérosides comme les hétérosides cyanhydriques présents dans les graines des plantes de la famille des Rosaceae. On en trouve dans les noyaux de cerise, de pêche et de prune. D'autre part, on retrouve aussi des hétérosides digitaloïques, présents dans le laurier rose ou encore le muguet. Ce sont des poisons agissant directement sur le cœur.

Deuxièmement, les plantes prises en parallèle d'un traitement médicamenteux peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Par exemple, le ginkgo biloba a des propriétés anti-agrégantes plaquettaires, et peut potentialiser les effets des anticoagulants oraux. Le risque hémorragique pour ces patients est donc non négligeable. Il est donc important d'éduquer les patients et de les informer qu'il est préférable d'avoir l'avis d'un professionnel de santé.

Troisièmement, certaines plantes ont des contre-indications. C'est le cas par exemple de la reine des prés et du saule. En effet, elles contiennent des dérivés salicylés, donc si le patient en est allergique, ces plantes sont contre-indiquées.

Ainsi, il est important que le patient informe son médecin ou, à minima, son pharmacien s'il souhaite prendre un médicament ou un complément alimentaire à base de plantes. De plus, une attention particulière doit être portée aux femmes enceintes ou allaitantes. En effet, certaines plantes sont déconseillées voire contre-indiquées pendant la grossesse. Dès le début de la grossesse, il faut éduquer sur l'usage des plantes et des huiles essentielles. (123)

### **III - Place de la phytothérapie dans les douleurs articulaires**

Les plantes que j'ai choisi de traiter sont majoritairement retrouvées dans les médicaments et les compléments alimentaires disponibles à la pharmacie. Ainsi, certaines ne possèdent pas de monographies ni à l'HMPC de l'EMA ni même à la Pharmacopée européenne. De plus, les exemples de produits présentés seront majoritairement des compléments alimentaires. Cela s'explique par le fait que, les compléments alimentaires tendent progressivement à remplacer les médicaments à base de plantes, leur mise sur le marché étant moins contraignante en termes de délais et de coût de développement, malgré des usages bien distincts.

#### **1 - Plantes utilisables dans les douleurs articulaires**

##### **A - Harpagophyton ou Harpagophytum**

###### **a - Classe botanique et parties utilisées**

Les espèces d'harpagophytum utilisées dans les pathologies articulaires sont *Harpagophytum procumbens* DC. et *Harpagophytum zeyheri* Decne. Ils font partie de la famille des Pédaliacées. L'harpagophytum est aussi appelé griffe du diable ou racine de Windhoek.

###### **Réglementation**

En phytothérapie, on utilise sa racine secondaire tubérisée qui figure sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. (124)

L'utilisation d'*H. procumbens* et *H. zeyheri* est d'autant plus intéressante et fiable, que les grands organismes de la santé émettent des avis favorables et des monographies :

- EMA : reconnaissance de l'usage traditionnel pour soulager les douleurs articulaires mineures - monographie publiée en 2015 (125) ;
- ESCOP : reconnaissance de l'usage cliniquement documenté (UCD) dans les douleurs lombaires et le traitement symptomatique de l'arthrite douloureuse en 2009.

L'harpagophytum fait également l'objet d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne.

###### **b - Habitat et botanique**

L'harpagophytum est une plante vivace grimpante que l'on peut trouver en Afrique centrale et en Afrique du Sud. C'est une plante qui pousse dans des sols argileux et sablonneux. C'est pourquoi elle est présente aux bords des chemins et au niveau de terres très peu cultivées. (124) Les trois plus grands pays producteurs sont la Namibie, le Botswana et l'Afrique du Sud. Ils récoltent la racine secondaire tubérisée à la fin de l'automne. (126)



Figure 26 : Racine secondaire tubérisée séchée (127)

D'un point de vue botanique, c'est une plante dont les fruits possèdent des crochets, ce qui leur vaut leur nom de "griffe du diable". Le fruit se mêle au pelage des animaux, cela fait partie de ses méthodes de dispersion, tout comme le vent.

C'est une plante vivace dont les tiges peuvent atteindre jusqu'à 2 mètres de long. Lors des saisons des pluies, les fleurs apparaissent. Elles sont de couleur rose-mauve et leurs feuilles sont de couleur bleu-vert. En revanche, ces fleurs disparaissent lors de l'hiver ou pendant les périodes de sécheresse.

Dans la terre, la plante s'enracine et donne des tubercules primaires qui vont eux-mêmes donner des tubercules secondaires. Ces tubercules peuvent pousser jusqu'à deux mètres de profondeur et mesurer jusqu'à 25 centimètres. (126)

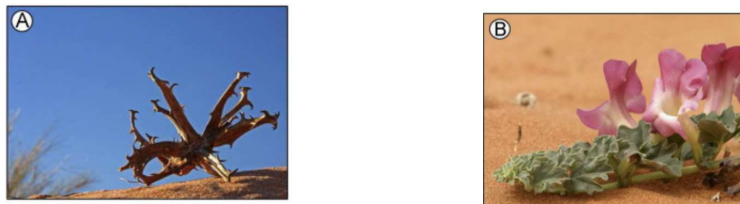


Figure 27 : Fruit de l'harpagophytum (A) et ses feuilles et fleurs (B) (127)

### c - Composition chimique

La racine contient des constituants non volatiles. Les principaux composés sont les iridoïdes comme l'harpagoside, l'harpagide et le procumbide. Ce sont les composants actifs de la plante.

La drogue végétale contient également d'autres molécules comme des acides aminés, des phytostérols, des flavonoïdes et des harpagoquinones. (128)

### d - Propriétés pharmacologiques

Tout d'abord, l'harpagophytum a un effet anti-inflammatoire. En effet, il supprime la synthèse de la prostaglandine PGE2, permettant de réduire l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose notamment. Ensuite, il a des propriétés analgésiques et antioxydantes. C'est une plante riche en antioxydants hydrosolubles. (126)

Ensuite, différentes études ont été menées pour évaluer son mode d'action. Premièrement, *in vitro*, son activité chondroprotectrice a été démontrée. En effet, il est responsable d'une baisse significative du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  et des métalloprotéases. Deuxièmement, chez les animaux, plus précisément des souris, les scientifiques ont montré qu'avec une dose de 10 mg/kg/j d'extraits secs aqueux d'harpagophytum, on obtient un effet anti-inflammatoire et analgésique. Ils ont ensuite isolé la harpagoside et induit un œdème par la carraghénane chez les rats. Cependant, la harpagoside n'a pas eu d'effets et n'a pas réduit l'œdème. D'autres composés de la racine entrent donc en jeu dans l'inflammation. Troisièmement, des études cliniques ont été réalisées chez les humains. On leur a administré 50 à 60 mg de harpagoside par jour, pendant huit à douze semaines. Au final, ces mêmes patients ont vu leurs douleurs arthrosiques diminuées et leur capacité d'exercer des mouvements du quotidien augmentée. (129)

Puis, d'autres études se sont intéressées à son rôle dans la résorption osseuse. Il s'avère que chez la souris, l'harpagoside permet de réduire l'ostéoporose, en augmentant la formation osseuse et en diminuant la résorption. En effet, l'harpagoside inhibe RANK-L, il ne peut donc plus se lier à son récepteur RANK, rompant ainsi le catabolisme osseux. De plus, l'activité des ostéoclastes est diminuée, ce qui, une fois de plus, permet de réduire la résorption osseuse. (130)

#### **e - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Les principaux effets indésirables sont d'ordre gastro-intestinal avec des nausées, des diarrhées, des vomissements et des maux de ventre. Pour limiter ses effets, il est conseillé de le prendre pendant les repas, et le soir si les douleurs sont plus importantes le matin.

Ensuite, il peut y avoir des effets indésirables sur le système nerveux avec des maux de tête et des vertiges.

Des réactions d'hypersensibilité sont également possibles. Elles se caractérisent par un rash cutané, un œdème de la face, etc.

C'est une plante déconseillée en cas de lithiase biliaire, car elle augmente la production biliaire et peut donc déclencher une crise de colique d'origine biliaire. L'HMPC déconseille également son utilisation chez les personnes ayant des pathologies cardiovasculaires. Si le patient souffre d'un ulcère gastrique ou duodénal, l'harpagophytum est contre-indiqué car les iridoïdes sont des substances amères qui stimulent l'acidité gastrique.

En l'absence de données cliniques suffisantes, l'HMPC recommande de ne pas l'utiliser chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes. (125)

#### **f - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

La monographie éditée par l'EMA recommande uniquement l'utilisation de l'harpagophytum avec les préparations suivantes : poudre, extraits secs ou liquides, et teinture. Ces préparations sont destinées à un usage oral uniquement.


L'HMPC recommande les posologies suivantes :


- Thé : 4,5 g dans 500 mL d'eau bouillante, à prendre en deux à trois prises
- Poudre : 435 mg, trois fois par jour
- Teinture : 0,5 à 1 mL (DER 1:5, solvant 25 % d'éthanol), trois fois par jour
- Extraits liquides et secs : dépendent de la concentration en solvant (eau ou éthanol). pour exemple, pour un extrait sec (DER 2,6-4:1, solvant 30 % d'éthanol), la posologie est de 400 à 800 mg, deux à quatre fois par jour (de 800 mg à 1,6 g par jour)

Dans le cadre des douleurs articulaires mineures, l'HMPC recommande de limiter son utilisation à quatre semaines, au-delà, l'avis d'un médecin est nécessaire. (125)

#### **g - Exemples de produits disponibles sur le marché**

Comme nous pouvons le constater ci-dessous, le médicament possède une indication thérapeutique (« douleurs articulaires »), tandis que le complément alimentaire est destiné au maintien d'un fonctionnement normal des articulations.

 <p>Figure 28 : Arkogélules® BIO Harpagophytum (131) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Maintien de la mobilité et de la souplesse articulaire
	Composition	Poudre de racine <i>Harpagophytum procumbens</i> et/ou <i>Harpagophytum zeyheri</i> : 435 mg pour 1 gélule
	Posologie	1 gélule 3 fois par jour Voie orale 4 semaines de traitement maximum
	Effets indésirables	Troubles gastro-intestinaux Céphalées, vertiges
	Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des constituants Ulcère gastrique ou duodéal actif
	Précautions d'emploi	Patients ayant des troubles cardiovasculaires ou des calculs biliaires Fièvre et gonflement des articulations Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (132)

 <p>Figure 29 : DoloSoft® (133) (médicament)</p>	Indication	Douleurs articulaires mineures
	Composition	Extrait sec de racine d' <i>Harpagophytum procumbens</i> et/ou <i>H. zeyheri</i> : 450 mg pour 1 gélule <u>Solvant d'extraction</u> : eau <u>Excipient à effet notable</u> : lactose
	Posologie	1 à 6 cp par jour en 2 à 3 prises Voie orale 4 semaines de traitement maximum
	Effets indésirables	Troubles gastro-intestinaux Céphalées, vertiges
	Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des constituants Ulcère gastrique ou duodéal actif
	Précautions d'emploi	Patients ayant des troubles cardiovasculaires ou des calculs biliaires Fièvre et gonflement des articulations Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (134)

## B - Frêne

### a - Classe botanique et parties utilisées

Les deux espèces utilisées en phytothérapie pour les articulations ont pour noms latins : *Fraxinus excelsior* L. et *Fraxinus angustifolia* Vahl. Elles font partie de la famille des Oléacées. (136) La partie utilisée est la feuille (135).

### Réglementation

Le frêne a une monographie publiée par l'EMA en 2012, dans le traitement des douleurs articulaires mineures. Dans cette monographie, les feuilles de l'une ou l'autre espèce peuvent être utilisées seules, en mélange des deux espèces ou encore sous forme de feuilles issues de leurs hybrides. Il existe également une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne. La feuille de *F. excelsior* figure sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. (135)

### b - Habitat et botanique

L'espèce *Fraxinus excelsior* est un arbre de 25 à 40 mètres de haut. On l'appelle aussi frêne élevé ou frêne commun. Son écorce est grise et il possède des feuilles opposées et finement dentées. Il présente aussi des fleurs et des bourgeons noirs. Ces fruits sont appelés samares et ils poussent en grappes pendantes. Ils persistent même en hiver. C'est un arbre qui pousse dans des zones tempérées en Europe mais aussi en Asie comme en Iran et en Turquie. (136)

Ensuite, on retrouve le frêne à feuilles étroites (*F. angustifolia*). C'est un arbre pouvant mesurer 25 mètres de haut. Il pousse surtout en région méditerranéenne en Europe, mais aussi en Afrique (Algérie, Maroc, Tunisie, etc.). C'est un arbre aimant les zones humides, on le retrouve donc aux abords des cours d'eau. Ses fleurs sont de couleur brune et il a également des samares. Sa période de floraison correspond aux mois d'avril et de mai. (137)



Figure 30 : *Fraxinus angustifolia* (137)

### c - Composition chimique

Les espèces du genre *Fraxinus* sont composées de sécoiridoïdes, d'acides phénoliques, de flavonoïdes, de lignanes et de coumarines. (135)

Ils possèdent aussi des molécules qui leur sont plus spécifiques comme de l'esculétine, de l'esculine, de la fraxine et de la fraxétine. (138)

#### **d - Propriétés pharmacologiques**

Le frêne a des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-rhumatismales. Le mécanisme d'action serait l'inhibition sélective de la COX-2 et donc une diminution des prostaglandines inflammatoires. De plus, la sélectivité pour COX-2 permet d'éviter les effets indésirables liés à l'inhibition de COX-1. En outre, il a été démontré que certains médiateurs de l'inflammation sont inhibés et que l'afflux de lymphocytes sur la zone inflammatoire est diminué. (138)

Cette inhibition de cytokines, notamment d'IL-1 $\beta$ , d'IL-8 et de TNF- $\alpha$ , a déjà été prouvée par Kiss et al. Une seconde étude a cherché à comprendre comment les monocytes agissaient face au frêne. Pour cela, ils ont activé les monocytes par les LPS (lipopolysaccharides) pour induire une inflammation. Puis, ces monocytes ont été traités par des extraits de frêne avec du méthanol comme solvant et des infusions de frêne. Les résultats obtenus montrent une décroissance significative d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  en comparaison avec le groupe placebo. De plus, ils montrent que l'inhibition de TNF- $\alpha$  avec le frêne a été aussi importante qu'avec le contrôle positif qui était la dexaméthasone. (139)

#### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

Dans sa monographie, l'HMPC reconnaît son usage uniquement par voie orale selon deux modes :

- Décoction : 20 g de feuilles broyées dans 1 litre d'eau, en deux à trois prises ;
- Infusion : 10 à 30 g de feuilles broyées dans 1 litre d'eau bouillante, à prendre en deux à trois prises.


Si les symptômes perdurent plus de quatre semaines, il est conseillé de consulter un médecin. (140)

#### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Tout d'abord, il n'existe pas d'effets indésirables ni même d'interactions rapportées. De plus, l'HMPC déconseille l'utilisation de frêne chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes en l'absence de données suffisantes. Pour les patients présentant des articulations gonflées, rouges et douloureuses, il est préférable de les orienter vers une consultation médicale.

Enfin, il existe des contre-indications, notamment en cas d'hypersensibilité à la substance active et en cas de pathologies où un apport hydrique réduit est recommandé (par exemple des maladies cardiaques ou rénales sévères), car le frêne est également diurétique. (140)

## g - Exemple de produit disponible sur le marché

 <p>Figure 31 : Frêne Ilapharm® (141) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Protection, confort et souplesse articulaire
	Composition	Pour 2 gélules : - 200 mg d'extrait sec de feuilles de <i>Fraxinus excelsior</i>
	Posologie	Une gélule le matin et le soir
	Précautions d'emploi	Tenir hors de portée des enfants Déconseillé en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale avec œdèmes Déconseillé aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants de moins de 12 ans (141)

## C - Consoude officinale

### a - Classe botanique et parties utilisées

La consoude officinale est aussi appelée grande consoude. Son nom latin est *Symphytum officinale* L. Elle fait partie de la famille des Boraginaceae. La partie utilisée est la racine.

### Réglementation

La consoude fait partie de la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française utilisées traditionnellement. Son usage doit être uniquement cutané. (142)

L'EMA a publié une monographie HMPC en 2015, notamment pour les ecchymoses et les hématomes en usage externe exclusif, mais pas pour les douleurs articulaires. De plus, il existe une monographie de contrôle à la Pharmacopée française, uniquement pour les préparations homéopathiques. (143)

### b - Habitat et botanique

La consoude officinale est une plante herbacée qui pousse principalement dans des zones humides. (142) On la retrouve en Asie occidentale, en Europe et en Amérique du Nord.

Sa hauteur est comprise entre 30 et 90 cm. Elle possède de larges feuilles, d'apparence poilue. Sa racine est noire. Quant à ses fleurs, elles apparaissent entre mai et juin et forment de petites clochettes de couleur crème. Puis, elles deviendront rose-violet. (144)



Figure 32 : Consoude officinale (144)

### **c - Composition chimique**

Les parties souterraines, donc les racines, sont riches en polysaccharides (fructanes) et en allantoïne.

Il est important de noter que l'entièreté de la plante est considérée comme toxique par voie orale. C'est pourquoi elle ne peut être utilisée qu'en externe. Cette toxicité est due à la présence d'alcaloïdes pyrrolizidiniques. Ces alcaloïdes sont hépatotoxiques et potentiellement cancérigènes. (142)

Sa racine contient également des tanins, des triterpènes, des acides phénoliques, tels que l'acide rosmarinique, ainsi que des glycopeptides et des acides aminés. Ces derniers seraient responsables de l'activité anti-inflammatoire. (129, 145)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

Une première étude a été menée sur des adultes de 50 à 80 ans ayant de l'arthrose au niveau du genou. Ils ont appliqué de la pommade à base de consoude pendant douze semaines. Cette étude a démontré que les patients avaient moins de douleurs au niveau de l'articulation du genou. Cependant, ni l'inflammation ni la dégradation du cartilage n'ont été influencées par ce traitement. (129)

Une seconde étude allemande a été réalisée. C'est un essai randomisé en double aveugle avec d'un côté la pommade allemande Kytta-Salbe® et de l'autre un placebo. Les patients ont été traités pendant trois semaines. Kytta-Salbe® est une pommade obtenue à partir d'un extrait fluide de *Symphytum officinale* L. Elle contient 350 mg de racine de consoude.

Parmi les 220 patients de cette étude, il y a 153 femmes et 67 hommes et la moyenne d'âge est de 57,9 ans. Ce sont tous des patients souffrant d'arthrose du genou.

Tout au long de l'étude, via différents scores ou échelles, la douleur a été évaluée. Les patients traités par cette crème ont montré moins de douleur, en corrélation avec le temps de traitement. En effet, plus ils sont traités, moins ils ont mal. L'efficacité de cette crème serait prouvée ; elle diminuerait la douleur de l'arthrose du genou de 5.

Les patients notent également une amélioration de leur qualité de vie, une meilleure mobilité du genou et, globalement, l'impression d'aller mieux. (146)

### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

L'EMA ne retient que son emploi par voie externe, chez l'adulte, et précise que l'exposition à ses alcaloïdes pyrrolizidiniques doit être inférieure à 1 µg par jour. La monographie définit l'usage cutané pour les hématomes et les ecchymoses. Dans cette monographie, il est recommandé d'appliquer, deux fois par jour, une fine couche de préparation semi-solide (gel ou crème) contenant 10 % d'extrait liquide de consoude (DER 2:1, solvant éthanol à 65 %), correspondant à 2 à 4 mL d'extrait liquide. La durée maximale de traitement est de dix jours. La monographie ne mentionne pas les douleurs liées à l'arthrose ou aux arthrites ; on manque donc de données concernant la posologie et le mode d'administration pour cette indication. (143, 145)

Ainsi, en France, il n'existe pas de médicaments et de compléments alimentaires par voie orale à base de consoude officinale. La prudence est de mise sur les produits que l'on peut

trouver sur internet, comme des teintures mères à base de consoude. En effet, la teneur en alcaloïdes n'est souvent pas contrôlée et peut entraîner une hépatotoxicité grave.


#### f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications

Tout d'abord, son usage par voie cutanée n'est pas recommandé chez les moins de 18 ans, tout comme chez la femme enceinte et allaitante, à cause d'un manque de données scientifiques.

Ensuite, l'application cutanée est contre-indiquée si le patient est hypersensible à l'un des constituants.

En outre, il est important d'informer le patient de ne pas appliquer le produit sur les yeux, les muqueuses ou encore sur des plaies ou une peau irritée. En effet, les alcaloïdes peuvent être facilement absorbés par une peau irritée ou lésée et donc entraîner une toxicité hépatique. Si les précautions d'emploi sont bien respectées, il n'y a pas de risque particulier de toxicité. (145)

#### g - Exemple de produit disponible sur le marché

 <p>Figure 33 : DrTheiss® Baume à la Grande Consoude (147) (cosmétique)</p>	Utilisation	Diminution des tensions musculaires et articulaires
	Composition	10 % d'extrait de racine de <i>Symphytum officinale</i>
	Posologie	Appliquer en massage
	Contre-indication	Non indiqué
	Précaution d'emploi	Non indiqué (147)

#### D - Cassis

##### a - Classe botanique et parties utilisées

Le cassis est en réalité le fruit du cassissier. Cependant, le mot "cassis" désigne aussi l'arbuste. En latin, il se nomme *Ribes nigrum* L. et fait partie de la famille des Grossulariacées. En phytothérapie, différentes parties peuvent être utilisées comme les bourgeons, les feuilles ou encore les fruits.

##### Réglementation

Ses feuilles et fruits figurent sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Cependant, dans le cadre des douleurs articulaires, seule la feuille est utilisée. (148) La feuille de cassis a une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne. (148) Il existe aussi une monographie à l'EMA, établie par l'HMPC dans le soulagement des douleurs articulaires mineures et en tant que diurétique pour le soulagement des symptômes associés aux troubles urinaires bénins. Cette monographie est basée sur un usage traditionnel depuis

plus de 30 ans, dont 15 ans en Europe. (149) Enfin, l'ESCOP reconnaît l'usage traditionnel comme "traitement complémentaire visant à soulager les douleurs dues à des rhumatismes". (150)

### **b - Habitat et botanique**

Le cassissier est un arbuste originaire d'Asie centrale, du Nord-Est et du centre de l'Europe. Cet arbuste peut mesurer jusqu'à 1,50 m. Il supporte bien les hivers froids et préfère les étés frais. Il possède des bourgeons qui vont donner des rameaux primaires et qui, eux-mêmes, vont donner des bourgeons secondaires. Ces bourgeons secondaires vont donner des fleurs et des fruits. Les fruits sont sous forme de grappes. La floraison a lieu fin avril et les fruits matures arrivent entre le milieu et la fin du mois de juillet. La feuille se récolte avant la floraison, généralement au début du mois d'avril. (151)



Figure 34 : Feuilles et fruits du cassissier (150)

### **c - Composition chimique**

Dans les feuilles tout comme dans les baies, on trouve des anthocyanosides. Ces molécules permettent de protéger les vaisseaux sanguins. Ensuite, les feuilles contiennent des flavonoïdes, comme le quercétol et le kaempférol, et des proanthocyanidols. Ces composés sont responsables des propriétés anti-inflammatoires. (148) (150)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

Des études ont été réalisées majoritairement sur des animaux. Par exemple, des rats ont été traités avec des extraits hydro-alcooliques (14 % d'éthanol) de feuilles de cassis ; ils ont reçu 10 mL/kg de cet extrait. Les conclusions de cette étude montrent que l'extrait a eu une efficacité équivalente à l'indométacine et à l'acide niflumique pour un usage chronique. De plus, les rats ont présenté moins d'ulcères gastriques, il y a donc moins d'effets indésirables.

Ensuite, pour un usage aigu, une autre étude chez les rats a été menée. Les scientifiques ont induit un œdème chez le rat par la carraghénane. Cet œdème est un modèle utilisé pour la recherche et le développement de nouveaux anti-inflammatoires. Les rats ont été traités avec des lyophilisats de feuilles de cassis macérées dans de l'alcool à 15 %. Il a été démontré que l'œdème a diminué de 70 % avec ce lyophilisat, contre 77 % pour l'indométacine. Les feuilles de cassis présentent donc un effet anti-inflammatoire.

En outre, d'autres modèles ont cherché à comprendre son mécanisme d'action. Il semble donc que le cassis diminue la sécrétion de certaines molécules pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ . Il est important de noter que cette diminution a été détectée au niveau pulmonaire ; elle n'a pas été évaluée au niveau articulaire. Il serait donc intéressant de réaliser des études

complémentaires pour prouver la diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires au niveau des articulations.

Enfin, les proanthocyanidols semblent inhiber les enzymes responsables de la dégradation de cartilage, comme l'élastase et la collagénase. Dans une étude, Garbacki et al. ont montré que les proanthocyanidols augmentent la production de protéoglycanes et de collagène de type II. Cependant, il est important de prendre en compte que pour cette étude, les molécules ont été isolées et purifiées ; le risque est donc que si on utilise la feuille de cassis dans son entièreté, la pureté soit moins importante, et donc le produit moins efficace. (152)

#### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

Les feuilles sont séchées et broyées pour être utilisées par voie orale. L'EMA conseille une durée d'utilisation maximale de quatre semaines pour son indication dans les douleurs articulaires et de deux semaines en tant que diurétique.

Concernant les préparations à utiliser, on trouve :


- Des infusions : 2 à 4 g de feuilles broyées dans 200 mL d'eau bouillante, trois fois par jour, avec un maximum de 6 à 12 g par jour ;
- Des extraits secs : une dose de 170 mg d'extrait sec (DER 7:1, solvant eau), une à trois fois par jour, pour une dose journalière de 170 à 510 mg ;
- De la poudre de feuilles : 340 mg de poudre, trois à cinq fois par jour, soit 1020 à 1700 mg par jour. (149)


#### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Dans la monographie, il est indiqué que le cassis ne cause pas d'effets indésirables. Il est déconseillé chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes par manque de données fiables. Une consultation médicale est recommandée chez les patients présentant des douleurs articulaires associées à de la fièvre et à des gonflements articulaires.

Enfin, le cassis est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à ces substances actives et dans les situations où une réduction hydrique est nécessaire (effet diurétique). (149)

## g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p><b>Figure 35 : Aragan FlexProtect® (153)</b> (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort articulaire
	Composition	<p>Pour 4 gélules :</p> <p>Collagène : 600 mg            Bambou 160 mg dont 120 mg de silice            Acide hyaluronique : 120 mg            Glycine : 100 mg            Lysine : 100 mg            Extrait de <i>Ribes nigrum</i> : 80 mg            Vitamine C / Cuivre / Manganèse</p>
	Posologie	2 à 4 gélules par jour pendant 15 à 30 jours
	Effets indésirables	Pas d'effet connu
	Contre-indications	<p>Hypersensibilité à l'un des composants            Grossesse et allaitement            Réservé aux plus de 15 ans            Déconseillé en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale</p>
Précautions d'emploi	<p>Fièvre            Gonflement des articulations (154)</p>	

 <p><b>Figure 36 : Arkogélules® BIO Cassis (155)</b> (complément alimentaire)</p>	Indication	<p>Maintien et souplesse des articulations            Confort musculaire</p>
	Composition	<p>Poudre de feuille de Cassissier Bio (<i>Ribes nigrum</i>) (0,6 % de flavonoïdes) : 1020 mg pour 3 gélules</p>
	Posologie	3 gélules au moment des repas avec un grand verre d'eau
	Précautions d'emploi	<p>Grossesse et allaitement            Réservé à l'adulte (155)</p>

## E - Saule

### a - Classe botanique et parties utilisées

L'écorce de tige et la feuille de saule font partie de la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Dans le nom commun "saule", se trouvent en réalité différentes espèces de saule utilisées en thérapeutique. Ces espèces font partie de la famille des Salicacées. En phytothérapie, on utilise leurs écorces.

## Réglementation

Dans la Pharmacopée européenne, on retrouve la monographie de contrôle d'extraits secs d'écorces de trois espèces de saule : saule pourpre (*Salix purpurea* L.), saule fragile (*Salix fragilis* L.) et saule daphné (*Salix daphnoides* Vill.). (156) De plus, il existe une monographie à l'EMA pour l'écorce des trois espèces de saule avec deux types d'usages : bien établi et traditionnel. (157) L'usage bien établi correspond au traitement de courte durée de la lombalgie ; tandis que l'usage traditionnel est reconnu pour soulager les douleurs articulaires mineures. L'écorce de saule peut également être utilisée traditionnellement dans le traitement de la fièvre associée au rhume et dans les céphalées. (158) Enfin, le saule a également une monographie à l'ESCOP. Une quatrième espèce de saule, *Salix alba* L., est aussi fréquemment retrouvée dans les compléments alimentaires pour le confort articulaire, mais ne possède aucune monographie.

### b - Habitat et botanique

Pour commencer, le saule fragile est un arbre pouvant mesurer jusqu'à 13 mètres de haut. Il possède des feuilles lancéolées et dentées, de couleur vert foncé et l'une de leurs faces présente des reflets bleutés. Il a également des rameaux qui sont cassants, lui donnant ainsi son nom. C'est un arbre qui fleurit pendant les mois d'avril et de mai. Ils donnent des fleurs jaunes. (159) On le trouve donc au bord de l'eau, dans presque toute la France et en Corse. On peut également l'observer en Europe et en Asie centrale. (160)



Figure 37 : *Salix fragilis* L. (159)

Ensuite, le saule pourpre est un arbre ou un arbuste qui peut mesurer entre 1 et 4 mètres de hauteur. Ses feuilles sont, elles aussi, lancéolées. Son nom vient de ses rameaux qui sont de couleur pourpre. Tout comme le saule fragile, il pousse dans des zones humides. On peut l'observer dans toute la France et en Europe. (160)



Figure 38 : Feuilles et rameaux de *Salix purpurea* L. (160)

En outre, concernant le saule daphné, on le nomme aussi saule noir. C'est un arbre mesurant de 3 à 12 mètres de hauteur. On le trouve dans les zones humides des hautes montagnes, comme dans les Alpes de la Savoie et du Dauphiné, en Europe centrale et en Asie centrale. Tout comme les autres saules, les feuilles sont lancéolées. Ses rameaux sont de couleur prune à bleuâtre.



Figure 39 : *Salix daphnoides* Vill. (160)

### **c - Composition chimique**

Les principaux composés des saules sont des dérivés salicylés. Parmi eux, on retrouve surtout le salicoside (=salicine). Une fois dans l'organisme, le salicoside se transforme en acide salicylique. Cet acide salicylique a des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Les autres composants sont des tanins et des flavonoïdes. (158)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

Concernant les études, elles sont plutôt nombreuses. Dans un premier temps, chez les animaux et dans les modèles *in vitro*, les essais ont montré que les extraits de saule inhibent certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et COX-2). De plus, ils ont un effet anti-inflammatoire par inactivation de la translocation nucléaire du facteur permettant d'activer les monocytes.

Des analyses ont été effectuées sur les propriétés des espèces de *Salix*, via des études contrôlées randomisées chez des humains. La dose utilisée était de 240 mg de salicine par jour. Ainsi, pour l'arthrite, trois études ont montré que l'extrait d'écorce de saule avait un effet analgésique, en comparaison avec le placebo. D'autre part, trois autres études ont démontré que l'écorce de saule n'avait pas d'effet bénéfique particulier. Enfin, Biegert et al. ont mesuré la concentration *in vivo* d'acide salicylique, suite à la prise de salicine. Ils ont conclu que la concentration sanguine d'acide salicylique n'était pas suffisamment importante pour inhiber les COX. (161) Les propriétés anti-inflammatoires du saule ne sont donc pas dues uniquement à la salicine.

### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

La monographie de l'HMPC décrit le mode d'administration par voie orale pour les douleurs lombaires et articulaires :

- Infusion : 1 à 3 g dans 150 mL d'eau bouillante, trois fois par jour ;

- Décoction : 4 g d'écorce de saule dans 200 mL d'eau bouillante pendant 15 minutes, après les repas, trois fois par jour ;
- Poudre d'écorce de saule : 260 à 500 mg, 3 à 8 fois par jour, après les repas et prendre une grande quantité d'eau chaude après chaque prise ;
- Extrait aqueux sec : 480 mg (DER 16-23, solvant eau) ou 600 mg (DER 8-20, solvant eau) deux fois par jour ;
- Extrait liquide : 1 à 3 mL (DER 1:1, solvant 25% éthanol), trois fois par jour ;
- Teinture : 15 à 24 mL par jour (1:5, solvant 25% éthanol).

La durée maximale d'utilisation recommandée est de quatre semaines pour les douleurs lombaires ou articulaires (trois jours pour la fièvre, un jour pour les céphalées). (157)

#### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Premièrement, il est possible d'observer des effets indésirables de type allergique avec des rashes cutanés, de l'urticaire, du prurit et de l'asthme. Le patient peut aussi présenter des troubles digestifs comme des nausées, des vomissements, des maux de ventre, des diarrhées et des brûlures gastriques.

Deuxièmement, l'EMA a présenté dans sa monographie les différentes contre-indications. Elles sont notamment :

- Une hypersensibilité à la substance ;
- Une hypersensibilité aux salicylés ou aux AINS ;
- De l'asthme causé par les salicylés ;
- Un ulcère gastrique actif ;
- Un déficit en glucose-6-phosphate dehydrogenase ;
- Aux enfants et adultes de moins de 18 ans ;
- Une dysfonction rénale ou hépatique ;
- Des troubles de la coagulation.

Troisièmement, le saule peut augmenter l'effet des anticoagulants tels que les dérivés de la coumarine (risque d'hémorragie).

Quatrièmement, il est déconseillé de prendre du saule pendant les deux premiers trimestres de la grossesse car les dérivés salicylés sont capables de traverser la barrière placentaire. Lors du troisième trimestre, son usage est contre-indiqué. Enfin, il est déconseillé de prendre du saule lors de l'allaitement car les dérivés salicylés peuvent être retrouvés dans le lait. (157)

## g - Exemples de produits disponibles sur le marché

<p>Figure 40 : Phytostandard® Harpagophytum / Saule (162) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort articulaire
	Composition	Extraits Phytostandard® de racines d' <i>Harpagophytum procumbens</i> (996 mg) et d'écorces de <i>Salix alba</i> et <i>purpurea</i> (336 mg)
	Posologie	2 comprimés par jour avec un grand verre d'eau pendant 15 jours ou 4 à 6 comprimés par jour, pendant 5 à 7 jours
	Précautions d'emploi	Déconseillé chez la femme enceinte et allaitante, prise d'anticoagulants, ulcères gastro-duodénaux, calculs biliaires, allergie aux dérivés salicylés Déconseillé chez les moins de 18 ans (162)

<p>Figure 41 : Herbiolys® Saule blanc (163) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort et inflammation
	Composition	Teinture mère de <i>Salix alba</i> L. Eau, alcool et <i>Salix alba</i> L. (6 %)
	Posologie	15 gouttes matin et soir, directement sous la langue ou dilué dans un fond d'eau peu minéralisée À espacer des repas Cure de 3 semaines, à renouveler après 1 semaine de pause
	Précautions d'emploi	Déconseillé en cas d'allergie aux salicylés, traitement anticoagulant, chez les moins de 18 ans (163)

## F - Reine des prés

### a - Classe botanique et parties utilisées

La reine des prés est aussi appelée ulmaire ou spirée ulmaire. Son nom latin est *Filipendula ulmaria* Maxim. Elle fait partie de la famille des Rosacées.

En phytothérapie, on utilise la fleur et les sommités fleuries. (164)

### Réglementation

Ses sommités fleuries font l'objet d'une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne. (164) L'EMA reconnaît son usage traditionnel dans les douleurs articulaires mineures et dans le traitement de soutien du rhume. (165)

La reine des prés figure sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

### **b - Habitat et botanique**

La reine des prés est une plante vivace, mesurant environ un mètre de hauteur. Elle possède de grandes feuilles dites imparipennées. Ses fleurs sont blanches et possèdent des étamines et cinq à neuf carpelles. Le terme spirée vient de la forme spiralée de ses fruits. Sa tige est de couleur rouge. (160)

La reine des prés pousse dans des endroits humides, comme des berges de rivière ou des fosses. On la trouve principalement en Europe. Ses fleurs et ses sommités fleuries sont récoltées au printemps. (124)



Figure 42 : Reine des prés (160)

### **c - Composition chimique**

Dans sa composition, on retrouve des hétérosides d'acides phénol, dont le monotropitose. Celui-ci, une fois dans l'organisme, s'hydrolyse en salicylate de méthyle anti-inflammatoire. La reine des prés est aussi composée de flavonoïdes (spiréoside, etc.) et de tanins hydrolysables. Il est possible d'en récupérer une huile essentielle riche en salicylate de méthyle, ainsi qu'en aldéhyde salicylique. (164)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

La reine des prés est une plante ayant des propriétés anti-inflammatoires, anti-rhumatismales et antalgiques. (164) Peu d'études ont été réalisées sur cette plante. La majorité d'entre elles ont été effectuées *in vitro*. Une première étude tend à montrer qu'elle inhibe la voie du complément et la production de cytokines pro-inflammatoires. (166) Une seconde étude démontre que les extraits aqueux de *Filipendula ulmaria* sont riches en un certain type de tanins qui permettent la formation d'urolithines A, B et C. L'urolithine A est capable d'inhiber *in vitro* la concentration en TNF- $\alpha$ . Une troisième étude permet de mettre en évidence l'inhibition de COX-1 et COX-2. Cette démonstration a été faite chez des rats, traités par 100 à 200 mg/kg de parties aériennes dans un extrait méthanolique. Ces rats ont subi un test d'œdème à la carraghénane, et suite au traitement, l'œdème a diminué, montrant donc un pouvoir anti-inflammatoire de la reine des prés. (167)

### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

L'HMPC décrit uniquement un usage oral. On retrouve dans la monographie la préparation suivante :

- Infusion : 2,5 à 6 g de sommités fleuries broyées, en 1 à 3 prises (2-18 g par jour).


L'HMPC conseille de ne pas dépasser quatre semaines de traitement dans les douleurs articulaires (sept jours dans le traitement du rhume). (165)


#### f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications

Actuellement, il n'y a pas d'effets indésirables connus pour la reine des prés. Ensuite, certaines précautions d'emploi s'imposent. Elle est déconseillée chez les moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes par manque de données. Il faut aussi éviter de l'utiliser sans avis médical en cas d'arthrite aiguë, se caractérisant par des gonflements articulaires et de la fièvre. Enfin, il ne faut pas en prendre en même temps que l'aspirine ou les AINS.

Concernant ses contre-indications, on retrouve une hypersensibilité à la substance ou une allergie aux salicylés. (165)

#### g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p><b>Figure 43 : Arkopharma® Reine des prés (168) (complément alimentaire)</b></p>	Utilisation	Mobilité, souplesse et confort articulaire
	Composition	Poudre de sommités fleuries de <i>Filipendula ulmaria</i> (1200 mg) dont 2 mg de dérivés salicylés
	Posologie	Voie orale 2 gélules le matin et le midi, au moment des repas et avec un grand verre d'eau
	Effet indésirable	Pas d'effets indésirables déclarés
	Précautions d'emploi	Pas chez les moins de 18 ans Déconseillé lors de la grossesse et de l'allaitement Déconseillé en cas d'allergie aux salicylés Déconseillé en cas de prise d'anticoagulants (168)

 <p><b>Figure 44 : Herbiolys® Reine des prés (169) (Complément alimentaire)</b></p>	Utilisation	Troubles articulaires
	Composition	Reine des prés fraîche (3 %), alcool de grain, eau de source peu minéralisée
	Posologie	15 gouttes matin et soir, directement sous la langue ou diluées dans un fond d'eau À distance des repas
	Précautions d'emploi	Déconseillé en cas d'allergie aux salicylés, chez les moins de 18 ans et en cas de prise de traitement anticoagulant (169)

## G - Curcuma

### a - Classe botanique et parties utilisées

Le curcuma est aussi appelé curcuma long. Il fait partie de la famille des Zingibéracées. Son nom latin est *Curcuma longa* L.

En phytothérapie, c'est son rhizome séché qui est utilisé. (170)

### Réglementation

L'usage du curcuma est reconnu par les autorités de santé européennes dans le cadre des troubles de la digestion ; il a une monographie à la Pharmacopée européenne ainsi qu'à l'EMA. Cependant, les autorités de santé européennes ont décrété qu'il ne pouvait pas prétendre à des allégations de santé pour les articulations. (170) (171) Il figure sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

### b - Habitat et botanique

Le curcuma est originaire d'Inde et d'Asie du Sud. Il est principalement cultivé en Asie du Sud-Est et il pousse dans des régions humides et dans des sols riches en eau.

Le curcuma est une plante vivace à tige courte, qui fait environ 90 cm de hauteur. Ses fleurs sont de couleur rose-violet. L'intérieur de son rhizome est orange. Pour préparer la drogue végétale, le rhizome est déterré puis coupé en morceaux. Ensuite, il est bouilli à la vapeur d'eau. Enfin, il est séché et transformé en poudre. (124)



Figure 45 : Rhizome et poudre de *Curcuma longa* L. (172)

### c - Composition chimique

Le curcuma est composé de curcuminoïdes, appelées diarylheptanoïdes phénoliques. Le principal est la curcumine. (170) Ensuite, on peut aussi retrouver 3 à 5 % d'huile essentielle. Cette huile essentielle est constituée de molécules comme le zingibérène et le turmérone. (124)

### d - Propriétés pharmacologiques

De nombreuses études ont tout de même été réalisées pour étudier son effet sur les articulations. Tout d'abord chez les animaux, une première étude a cherché à déterminer l'effet anti-inflammatoire d'une préparation de *Curcuma longa*. Ainsi, ils ont observé une suppression de l'activité inflammatoire au niveau des articulations. Cette suppression se fait notamment par la diminution de l'activation de la voie NF-κB. Il y a, par conséquent, une diminution de la libération de médiateurs de l'inflammation, de chimiokines et de COX-2. L'activité anti-

inflammatoire mesurée est semblable à celle de la bétaméthasone. Ensuite, ils ont pu démontrer que le catabolisme osseux est ralenti grâce à une action inhibitrice de la voie RANK/RANKL. Dans une autre étude, de l'arthrite a été exprimée chez des rats, qui ont ensuite été traités par du curcuma et du gingembre. Le résultat démontre une diminution de l'inflammation et un arrêt de l'arthrite. L'efficacité qui a été prouvée est même supérieure à l'indométacine, qui est un puissant AINS. Maintenant, il n'est pas possible de savoir si ces effets ont été obtenus grâce au gingembre ou au curcuma, mais on sait que leur association est positive.

Chez les humains, un mélange de curcuma et de *Boswellia serrata* s'est montré plus efficace que le célécoxib dans le traitement de l'arthrose. Les patients ont montré une nette amélioration de leur état physique et de leur mobilité, tout ça, sans les effets indésirables des AINS. (129)

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, un essai randomisé en double aveugle a été mené auprès d'un groupe de 12 patients souffrant. Ils ont pris deux doses de 250 à 500 mg par jour de curcumine pendant 90 jours. L'étude a permis de montrer une diminution de la CRP et du facteur rhumatoïde. Une autre étude randomisée a été mise en place et elle comprend 45 patients souffrant de la polyarthrite rhumatoïde. Ils ont reçu 500 mg de curcumine seule ou 50 mg de diclofénac pendant deux mois. Au bout de deux mois, les deux groupes ont reçu une combinaison des deux pendant deux mois également. Tous les groupes ont montré une amélioration clinique, et encore plus le groupe de curcumine seule. Ce groupe a même eu plus d'efficacité que le groupe ayant reçu l'association de curcumine et de diclofénac. De plus, le groupe curcumine seule a aussi eu l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables. (173)

#### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

On peut utiliser le curcuma dans le soulagement des symptômes de l'indigestion (sensation de trop-plein, flatulence, digestion ralentie) en tisane avec 0,5 g à 1 g de poudre dans 150 mL d'eau, à prendre de préférence pendant les repas, 2 à 3 fois par jour. Un extrait sec hydroéthanolique (DER 5,5-6,5-1, solvant éthanol 50 %) peut également être utilisé avec la dose de 100 à 200 mg, 2 fois par jour. L'EFSA a fixé la dose journalière admissible (DJA) de curcumine à 180 mg par jour pour un adulte de 60 kg. L'ANSES a déterminé que la dose apportée par les compléments alimentaires doit rester inférieure à 153 mg par jour pour un adulte de 60 kg.

La curcumine est une molécule mal absorbée par voie orale. C'est pourquoi on la retrouve très fréquemment associée à la pipérine dans les compléments alimentaires. Elle permet d'augmenter son absorption. (171)

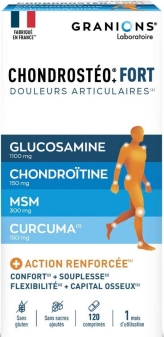
#### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**


Les effets indésirables sont principalement une sécheresse buccale, des flatulences et des brûlures d'estomac à doses élevées. Les premiers signes d'un surdosage sont des nausées et des vomissements.

En raison d'une action possible sur la sécrétion de la bile (effet cholérétique), le curcuma est déconseillé en cas d'obstruction du canal biliaire, cholangite, maladies hépatiques, lithiase biliaire et de tout autre trouble biliaire. Il est également déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (sauf usage alimentaire) ainsi que chez les moins de 18 ans. Il est contre-indiqué en cas d'allergie à sa substance.

Selon la section “Phytothérapie” du site Vidal, le curcuma peut interagir avec certains médicaments, notamment les anticoagulants et les plantes aux propriétés anticoagulantes comme le ginseng ou le gingembre. L’interaction peut engendrer un risque hémorragique. De la même manière, il n’est pas conseillé de l’associer aux AINS. (171) En revanche, l’EMA ne retient aucune de ces interactions médicamenteuses dans sa monographie.

### g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p>Figure 46 : Granions® Chondrostéo Fort (174) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort, souplesse, flexibilité et capital osseux
	Composition	<p><u>Pour 4 comprimés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1100 mg de glucosamine</li> <li>- 150 mg de chondroïtine</li> <li>- 150 mg d’extraits de curcuma dont 112,5 mg de curcumine</li> <li>- 100 mg d’extraits d’ortie</li> </ul>
	Posologie	<p>2 comprimés le matin au cours du petit-déjeuner et 2 le soir au cours du dîner</p> <p>Un mois minimum, à renouveler dès que nécessaire</p>
	Effets indésirables	Non renseigné
	Précautions d’emploi	<p>Déconseillé aux personnes sous anticoagulants, en cas d’ulcères, d’obstruction biliaire, de calcul rénaux, d’insuffisance cardiaque ou rénale œdémateuses</p> <p>Déconseillé chez la femme enceinte et allaitante et chez les moins de 18 ans (174)</p>

 <p>Figure 47 : Arkogélules® Curcuma pipérine (175) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort articulaire
	Composition	Poudre (560 mg) et extrait (108 mg) de rhizome de <i>Curcuma longa</i> dont 103 mg de curcumine Extrait de poivre noir <i>Piper nigrum</i> (20 mg)
	Posologie	2 gélules en une prise le matin au cours du petit-déjeuner avec un grand verre d'eau
	Effets indésirables	Non indiqué
	Précautions d'emploi	Déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les moins de 18 ans Déconseillé chez les patients sous anticoagulants, anticancéreux et immunosuppresseurs Déconseillé en cas de modification de la fonction hépatique ou biliaire (175)

## H - Gingembre

### a - Classe botanique et parties utilisées

Le gingembre fait partie de la famille des Zingibéracées, comme le curcuma. Son nom latin est *Zingiber officinale* Roscoe. En phytothérapie, son rhizome est utilisé. (176)

### Réglementation

Le gingembre figure sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Son usage est reconnu comme bien établi (well-established use) par les autorités européennes (EMA) dans la prévention des nausées et vomissements dans le mal des transports. Il a un usage traditionnel dans les troubles gastro-intestinaux spasmodiques dont le météorisme et les flatulences ; dans la perte d'appétit temporaire, ainsi que dans le soulagement des symptômes du rhume. L'EMA reconnaît également son usage traditionnel dans les douleurs articulaires mineures. (177)

### b - Habitat et botanique

C'est une plante poussant dans des zones humides, cultivée surtout dans des zones tropicales comme en Asie du Sud. Le gingembre est vivace, avec des feuilles lancéolées et des fleurs dites en "épis", de couleur jaune ou blanche. Il mesure environ 60 cm de haut. La récolte se fait quand la plante atteint 10 mois. Le rhizome de gingembre frais est de couleur jaune et est odorant. (124)

### **c - Composition chimique**

Le rhizome de gingembre est riche en amidon et en huile essentielle. Son huile essentielle est composée de sesquiterpènes comme le zingibérène. La résine quant à elle contient des composés phénoliques, avec des sesquiterpènes, comme le gingérol ou les shogaols. (176)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

Des études ont été menées chez les animaux. Des souris ont été traitées avec un extrait de gingembre pressé par voie orale. Dans un premier temps, leur taux de TNF- $\alpha$  a augmenté et dans un second temps, il a diminué.

Chez les humains, une première étude a été réalisée chez des patients souffrant d'arthrose du genou. Ils ont reçu 1 g par jour de poudre de *Z. officinale*. Cela a contribué à diminuer leur CRP à partir de trois semaines de traitement. D'autres études ont évalué la douleur (score EVA) de patients souffrant d'arthrose. Leur douleur a diminué et ils ont eu moins de médicaments à prendre par la suite.

Enfin, une autre étude a été réalisée chez 21 patients souffrant d'arthrose du genou ou de la hanche. Ils ont été traités par 340 mg de *Z. officinale* par jour, en complément de la glucosamine, pendant 4 semaines. L'efficacité est comparée avec l'efficacité du diclofénac (100 mg/j). En conclusion, leur douleur a été diminuée, au même niveau qu'avec le diclofénac. Un autre bénéfice à ce traitement fut l'absence de problèmes gastriques, contrairement aux anti-inflammatoires. (129)

### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

La monographie de l'HMPC décrit un usage uniquement par voie orale. Pour exemple, on retrouve certaines de ces préparations utilisables dans les douleurs articulaires :

- Poudre de rhizome : 0,25 à 1 g, trois fois par jour ;
- Teinture : 1,5 à 3 mL (1:10, solvant éthanol à 90 %), trois fois par jour ;
- Teinture : 0,25 à 0,5 mL (1:2, solvant éthanol à 90 %), trois fois par jour.

L'EMA précise également que si les symptômes perdurent plus de quatre semaines, le patient doit être orienté vers une consultation médicale. (177)


### **f - Effets indésirables, toxicité, précautions d'emploi et contre-indications**

Tout d'abord, les patients peuvent présenter des effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux avec des dyspepsies, des brûlures gastriques et des nausées. Ce sont des effets assez fréquents. Les patients peuvent aussi souffrir d'effets indésirables cutanés, liés à des réactions d'hypersensibilité.

Ensuite, concernant les précautions d'emploi, il est préférable d'orienter le patient vers une consultation médicale en cas d'articulations gonflées ou rouges et de fièvre. En outre, l'usage chez les moins de 18 ans n'est pas recommandé. Le gingembre est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance.

Enfin, pour la grossesse, les données de 300 et 1000 femmes enceintes ont été évaluées. Il n'y a pas eu de malformation chez les nouveau-nés. Cependant, l'EMA reste prudente en l'absence de données suffisantes et par précaution, elle ne recommande pas son usage pendant la grossesse. Il en va de même pour l'allaitement. (177)

## g - Exemple de produits disponibles sur le marché

 <p><b>Figure 48 : Naturactive Curcuma et gingembre® (178)</b> (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Articulations et les douleurs articulaires
	Composition	<p>Pour une gélule :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 110 mg d'extrait sec concentré de rhizome de curcuma (105 mg de curcumine)</li> <li>- 62,5 mg d'extrait sec de rhizome de gingembre</li> </ul>
	Posologie	1 gélule le matin avec un grand verre d'eau pendant 30 jours
	Effets indésirables	Non indiqué
	Précautions d'emploi	Chez les adultes uniquement Déconseillé en cas d'obstruction des voies biliaires (178)

## I – Arnica

### a - Classe botanique et parties utilisées

L'arnica est aussi appelée arnica des montagnes. Son nom latin est *Arnica montana* L. et elle fait partie de la famille des Astéracées. En phytothérapie, on utilise ses fleurs ou ses rhizomes. (124)

### Réglementation

L'arnica figure parmi les plantes médicinales de la liste A de la Pharmacopée française pour un usage cutané uniquement. Elle possède une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne. De plus, il existe une monographie rédigée par l'EMA. Cette dernière ne retient que son usage cutané pour les hématomes, les entorses et les douleurs musculaires. (179)  
Le statut cosmétique est possible pour les produits contenant Arnica, mais pas celui de complément alimentaire, accordé uniquement aux produits utilisables par voie orale.

### b - Habitat et botanique

L'arnica est une plante vivace mesurant environ 30 cm de haut. Ses feuilles sont duveteuses et ses fleurs sont de couleur jaune-orange. C'est une plante qui est originaire d'Europe centrale, d'Amérique du Nord et de Sibérie. Les fleurs sont ramassées entre juin et août. Les rhizomes, quant à eux, sont récoltés en automne. (124)



Figure 49 : Arnica des montagnes (180)

### c - Composition chimique

L'arnica est composée de caroténoïdes et de flavonoïdes. On retrouve aussi dans sa composition des lactones sesquiterpéniques comme l'hélénaline. (181)

### d - Propriétés pharmacologiques

L'arnica est une plante qui a des propriétés anti-rhumatismales, anti-arthritiques et analgésiques. Ces propriétés ont été démontrées dans différentes études.

Premièrement, des rats souffrant d'arthrite ont été traités par voie orale avec un extrait d'arnica. L'étude a montré une diminution du NO, du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-12 et de l'IL-6.

Deuxièmement, chez les humains, plusieurs études ont été menées. Une première étude a intégré des patients souffrant d'arthrose du genou. Ils ont été traités avec un gel à base d'*Arnica montana*. Les patients ont vu leurs douleurs soulagées et leur quotidien amélioré. Une seconde étude a eu lieu avec 204 patients souffrant d'arthrose de la main. Cette étude est randomisée et en double aveugle. Le premier groupe a reçu un traitement local à base de gel d'ibuprofène. L'autre groupe est traité par un traitement local de gel à base d'*Arnica montana*. L'efficacité des deux traitements est la même, sauf que le gel d'arnica a causé moins d'effets indésirables. (129) Enfin, une autre étude a inclus cette fois-ci des patients souffrant d'arthrite au niveau de la main. Ils ont été traités par un gel d'arnica. Les patients ont dit avoir moins de douleur au niveau des articulations touchées. (182)

### e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie

L'*Arnica montana* est toxique par voie orale, même à faible dose. L'EMA ne reconnaît que son usage externe. (124)

La monographie de l'EMA précise les modes d'administration pour les ecchymoses et les douleurs musculaires localisées. Elle préconise, par exemple, les posologies suivantes :

- Infusion : 2 g de drogues végétales broyées dans 100 mL d'eau bouillante, faire macérer pendant 15 minutes et appliquer sur un linge imprégné. Appliquer trois à quatre fois par jour sur la zone douloureuse ;
- Teinture (5 à 25 %) : Appliquer une fine couche sur la zone douloureuse, deux à quatre fois par jour ;
- Teinture diluée à 10 % avec de l'eau : Appliquer quelques gouttes de la dilution ou un linge imprégné, directement sur la zone douloureuse, deux à quatre fois par jour ;


- Extrait fluide : Appliquer une fine couche sur la zone douloureuse, deux à trois fois par jour. (179)


#### f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications

Les effets indésirables sont des rougeurs, des démangeaisons, voire de l'eczéma. L'arnica ne doit pas être appliqué sur une peau lésée ou abîmée. De plus, il n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants avant l'âge de 12 ans.

Les contre-indications sont une hypersensibilité à la substance active ou à une autre plante de la famille des Astéracées, comme la camomille. (179)

#### g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p>Figure 50 : Artensium® (183) (médicament)</p>	Indication	Poussées douloureuses de l'arthrose, après un avis médical
	Composition	<u>Pour 100 g de crème</u> : Teinture mère : <ul style="list-style-type: none"> <li>● d'<i>Arnica montana</i> 7,0 g</li> <li>● d'<i>Harpagophytum</i> 3,0 g</li> </ul>
	Posologie	Appliquer une fine couche sur la zone douloureuse et masser jusqu'à pénétration : 3 fois par jour pendant 7 jours ou au maximum 14 jours
	Effets indésirables	Irritations et sécheresse de la peau Réaction allergique
	Précautions d'emploi	Ne pas appliquer sur les plaies, les dermatoses suintantes, les lésions surinfectées Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 10 ans Ne pas utiliser en cas d'allergies à l'un des composants (183)

 <p>Figure 51 : Gel à l'arnica (184) (médicament)</p>	Indication	Douleurs articulaires et musculaires
	Composition	<u>Pour 100 g de gel</u> : 50 g d'extraits de fleurs fraîches d' <i>Arnica montana</i>
	Posologie	Appliquer sur la peau et masser, 2 à 4 fois par jour
	Effets indésirables / précaution d'emploi	Non indiqué (184)

## J - *Boswellia serrata*

### a - Classe botanique et parties utilisées

Le *Boswellia serrata* Roxb. fait partie de la famille des Burseraceae. C'est une plante ayurvédique aussi appelée encens indien. On utilise sa résine. Elle est récoltée à la suite d'une incision sur le tronc de l'arbre. L'incision permet d'obtenir une gomme oléorésine. Cette gomme est stockée dans un panier en bambou pour éliminer l'huile et récupérer une résine de gomme solide. (185)

### Réglementation

Le boswellia ne fait pas partie d'une liste (A ou B) des plantes médicinales de la Pharmacopée française et ne possède ni monographie préparée par l'EMA ni par la Pharmacopée européenne. Néanmoins, une monographie préparée par l'ESCOP (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy) est disponible considérant son usage "cliniquement documenté" et son emploi est autorisé dans les compléments alimentaires.

### b - Habitat et botanique

Le boswellia est un arbre ramifié de taille moyenne à grande. On le trouve dans les régions montagneuses de l'Inde, d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Les premières incisions sont réalisées en mars ou en avril. Puis, la résine est récoltée en été ou en automne. (185)



Figure 52 : *Boswellia serrata* et sa résine (186)

### c - Composition chimique

Les monoterpènes, les diterpènes, les triterpènes tétracycliques et pentacycliques font parti des constituants chimiques de la résine. Parmi les triterpènes pentacycliques, on trouve l'acide  $\beta$ -boswellique, l'acide acétyl- $\beta$ -boswellique, l'acide 11-céto- $\beta$ -boswellique et l'acide acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique. Ces acides possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Le boswellia contient aussi de l'huile essentielle et des polysaccharides. (185)

### d - Propriétés pharmacologiques

Une première étude *in vitro* a permis de rechercher l'effet d'une préparation enrichie en principes actifs de *Boswellia serrata*. L'étude a montré une inhibition de la MMP-3 et donc le blocage de la dégradation du cartilage. De plus, la réaction inflammatoire a été freinée grâce au blocage de la molécule d'adhésion cellulaire ICAM-1.

Une seconde étude a été menée chez des rats avec une arthrite induite. Ils ont été traités par un extrait de *Boswellia serrata*. L'étude a démontré que l'extrait a permis de supprimer les médiateurs pro-inflammatoires.

Une revue Cochrane s'est basée sur deux études pour conclure que les préparations de *Boswellia serrata* semblent bénéfiques pour les pathologies articulaires. En effet, elles ont plus d'efficacité que le placebo et moins d'effets indésirables que les traitements conventionnels. Enfin, une étude réalisée en double aveugle randomisée a permis de montrer que les patients souffrant d'arthrose et traités par une préparation à base de résine de gomme ont eu moins de douleurs et leurs mouvements sont devenus plus fluides. (124)

Dans la spondylarthrite, une étude randomisée a également été réalisée en double aveugle. Cette étude inclut 105 patients souffrant de spondylarthrite ankylosante. Le premier groupe a reçu des extraits de gommages de résine de *Boswellia serrata*, le second groupe a reçu des extraits de gomme en association avec de la curcumine et le troisième groupe a reçu un placebo. Le traitement a duré 28 jours, à raison de 400 mg/jour. Les outils utilisés pour évaluer l'efficacité sont le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease activity Index), le NDI (Neck Disability Index) et des marqueurs biologiques comme l'IL-1 $\beta$ . Les groupes ayant reçu uniquement l'extrait ont vu leur douleur et leur raideur diminuer. Le taux d'IL-1 $\beta$  a également diminué. Cependant, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe ayant reçu l'extrait et la curcumine. (187)

#### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

Le boswellia est disponible sous forme de capsule, de comprimé ou de décoction d'écorce par voie orale uniquement dans les compléments alimentaires. Dans la littérature, il n'y a pas réellement de notions de dosage pour garantir l'efficacité et la sécurité du produit. (185)


La monographie ESCOP indique que 250-1200 mg d'un extrait sec (DER 4,2-5,9:1, solvant éthanol) peut être utilisé en 3 prises (à prendre pendant les repas) dans le soulagement de la composante douloureuse de l'arthrose.


#### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Les effets indésirables sont susceptibles d'apparaître lorsque les doses sont élevées, soit plus de 1000 mg/j, pendant au moins six mois. Ce sont principalement des brûlures d'estomac, des nausées, des diarrhées, des vomissements, des démangeaisons et des maux de tête. Selon l'ESCOP, il ne faut pas dépasser 3 à 6 mois de traitement sans l'avis d'un professionnel de santé. Après des consommations prolongées et incontrôlées (jusqu'à 10 g d'extrait par jour), deux cas de neutropénie ont été rapportés. Il est donc important de rester prudent avec cette plante.

Le boswellia est déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les patients sous anticoagulants ou sous immunosuppresseurs. (188)

## g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p>Figure 53 : Nutrixeal Boswemax® (189) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Maintien de la santé articulaire et de la flexibilité des articulations
	Composition	Extrait de <i>Boswellia serrata</i> standardisé à 30 % : 350 mg d'extrait de <i>Boswellia serrata</i> 40 % d'acides boswelliques
	Posologie	1 à 3 gélules par jour
	Effets indésirables	Non précisé
	Précautions d'emploi	Ne pas dépasser la dose journalière Uniquement chez les adultes Avis médical pour la grossesse et l'allaitement (190)

 <p>Figure 54 : Physiomance Boswellia® (191) (complément alimentaire)</p>	Indication	Confort et la souplesse articulaire
	Composition	348,6 mg d'extrait de <i>Boswellia serrata</i> avec 250 mg d'acide boswellique pour un comprimé
	Posologie	1 comprimé par jour pendant 3 mois, à renouveler si besoin
	Effets indésirables	Non précisé
	Précaution d'emploi	Réservé aux adultes (191)

## K - Ortie

### a - Classe botanique et parties utilisées

L'ortie est aussi appelée grande ortie ou ortie dioïque. Deux espèces peuvent être utilisées : *Urtica dioica* L. et *Urtica urens* L. Elles font partie de la famille des Urticacées. En phytothérapie, on utilise ses parties aériennes. (124)

### Réglementation

L'ortie figure sur la liste A de la Pharmacopée française. La Pharmacopée européenne a publié une monographie de contrôle. L'EMA a aussi publié une monographie et reconnaît son usage dans le traitement des douleurs articulaires mineures. Les autres usages possibles de la partie aérienne d'ortie par voie orale incluent son effet diurétique ainsi que son utilisation dans les états séborrhéiques cutanés. (192) L'ESCOP reconnaît aussi son utilisation dans l'arthrose et les douleurs articulaires. (193)

## **b - Habitat et botanique**

L'ortie est une plante vivace mesurant 50 cm à 1 mètre de hauteur. (194) Elle pousse dans des régions tempérées, comme en Asie, en Europe, en Afrique du Nord et en Amérique du Nord. Elle est reconnaissable à ses feuilles et sa tige sur lesquelles sont présents des poils. Ces mêmes poils sont urticants. En effet, un simple contact libère de l'acide formique et de l'histamine, provoquant ainsi de l'urticaire. (195)



Figure 55 : Feuille d'*Urtica dioica* L. (194)

## **c - Composition chimique**

L'ortie dioïque renferme de nombreux composants comme des flavonoïdes, des lignanes, des acides aminés, de la chlorophylle et des minéraux (calcium, potassium et fer). (124) On y trouve aussi des stéroïdes et des triterpénoïdes. (195)

## **d - Propriétés pharmacologiques**

Des recherches ont été menées sur le pouvoir anti-inflammatoire des orties. Premièrement, des recherches ont été faites sur des chondrocytes de chien, sur lesquels les scientifiques ont reproduit des conditions similaires à l'arthrose. Les extraits d'ortie ont permis d'inhiber la production d'IL-1 $\beta$  et de réduire l'apoptose des chondrocytes. De plus, ils ont observé que la matrice extracellulaire n'était plus dégradée et que, par conséquent, le taux de collagène de type II et de protéoglycanes a augmenté. Ainsi, le processus d'arthrose est mis en pause. Ce phénomène s'explique par l'inhibition de la voie NF- $\kappa$ B et donc l'inactivation des MMP-9 et MMP-13. En outre, ils ont observé une diminution de la synthèse de COX-2.

Ensuite, l'équipe de Randall et al. a piloté un essai randomisé en double aveugle pour évaluer l'efficacité de l'ortie sur la rhizarthrose. Un total de 27 patients souffrant de cette pathologie ont été recrutés. Ils ont dû appliquer chaque jour une feuille d'ortie directement sur la zone douloureuse. Même à distance de cinq semaines du traitement, les patients ont ressenti une amélioration de la mobilité du pouce, ainsi qu'une diminution de la douleur, en comparaison avec le groupe placebo. (196)

Puis, d'autres études ont été effectuées cette fois-ci sur des chondrocytes provenant d'articulations humaines, exprimant un phénotype arthritique. Ces chondrocytes ont été traités par des extraits alcooliques de feuilles d'orties. Le résultat obtenu fut positif car la synthèse et l'expression de MMP-1, MMP-3 et MMP-9 ont diminué, de manière plus conséquente et significative que dans le groupe placebo. (195)

## e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie

La monographie de l'HMPC détaille les préparations à base d'ortie pour un usage par voie orale.

- Infusion : 3 à 6 g dans 200 mL d'eau bouillante, trois fois par jour ;
- Jus de parties aériennes fraîches d'ortie (expression) : 10 à 15 mL, 3 fois par jour ;
- Extrait liquide : 2 à 4 mL (DER 1:1, solvant 25 % d'éthanol) , trois fois par jour ;
- Teinture : 2 à 6 mL (1:5, solvant 45 % d'éthanol), trois fois par jour ;
- Extrait sec : 300 à 450 mg (DER 5-10:1, solvant eau), trois à quatre fois par jour.

L'EMA précise que si les symptômes persistent plus de quatre semaines, une visite chez le médecin s'impose. (192)

## f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications

Concernant les effets indésirables, on trouve des effets gastro-intestinaux avec des nausées, des vomissements et des diarrhées. Il peut aussi y avoir des troubles cutanés avec du prurit, des rashes cutanés ou encore de l'urticaire.

La seule contre-indication de l'ortie est l'hypersensibilité à la substance.

Son usage dans les douleurs articulaires est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, à cause d'un manque de données concernant la sécurité. Pour la même raison, l'ortie n'est pas recommandée chez les femmes enceintes et allaitantes. Enfin, en cas de signes d'articulations gonflées, rouges, douloureuses et de la fièvre, le patient doit consulter un médecin. (192)

## g - Exemples de produits disponibles sur le marché



	Utilisation	Confort articulaire
	Composition	Poudre de parties aériennes d' <i>Urtica dioica</i> L. : 1260 mg pour 2 gélules
	Posologie	3 à 6 gélules par jour À prendre au milieu des repas
	Effets indésirables	Non indiqué
	Précautions d'emploi	Déconseillé chez les enfants Déconseillé chez les femmes enceintes et allaitantes (197)

Figure 56 : GoPhyto® Feuilles d'ortie (197) (complément alimentaire)

 <p>Figure 57 : Biofloral® Ortie Silice Solution buvable bio (198) (complément alimentaire)</p>	Indication	Souplesse des articulations, des muscles et des tendons
	Composition	Extrait aqueux d' <i>Urtica dioica</i> L. Huile essentielle de thym, de clou de girofle, origan et extrait de pépin de pamplemousse
	Posologie	15 mL avant les repas, soit une cuillère à soupe 2 à 3 fois par jour pendant 28 jours
	Effets indésirables	Non indiqué
	Précaution d'emploi	Tenir hors de la portée des enfants (198)

## L - Gaulthérie

### a - Classe botanique et parties utilisées

La gaulthérie fait partie de la famille des Ericacées. Son nom latin est *Gaultheria procumbens* L.

En phytothérapie, on utilise ses feuilles, ses fruits ; en aromathérapie, son huile essentielle.

### Réglementation

La gaulthérie ne figure sur aucune liste des plantes de la Pharmacopée française. Elle n'a pas de monographie ni dans la Pharmacopée européenne ni à l'EMA. (124)

### b - Habitat et botanique

La gaulthérie est un buisson d'une quinzaine de centimètres de haut, à feuilles coriaces et de forme ovale. (124) Elles sont dites "coriaces" car leurs feuilles persistent, même en hiver. (199) Ses fleurs sont en forme de clochette, blanches ou roses. Les fruits de la gaulthérie sont rouges. Elle pousse principalement dans des zones ensoleillées, notamment en Amérique du Nord. (124)

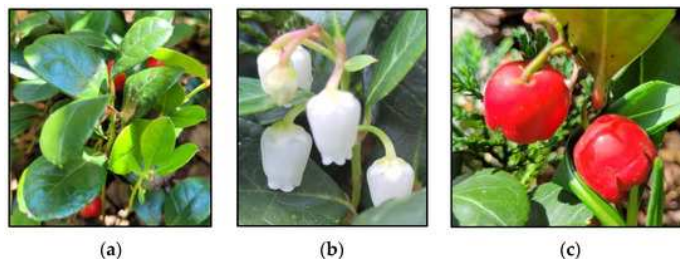


Figure 58 : Feuilles (a), fleurs (b) et fruits (c) de gaulthérie (199)

### **c - Composition chimique**

Dans l'huile essentielle de gaulthérie, on retrouve des phénols et des acides phénoliques, notamment du salicylate de méthyle, appelé gaulthérine. Ce composé représente 99 % de l'huile essentielle. En outre, on y trouve aussi des flavonoïdes comme la quercétine et le kaempférol, et des procyanidines. Il existe également des terpénoïdes comme du limonène et du linalol. Enfin, la gaulthérie contient aussi de petites quantités de minéraux comme du calcium, du magnésium, du fer et du zinc. (199)

### **d - Propriétés pharmacologiques**

L'huile essentielle de la gaulthérie a un effet anti-inflammatoire et antalgique. En effet, il a été démontré qu'elle inhibe trois enzymes pro-inflammatoires : la hyaluronidase, la lipoxygénase et les cyclo-oxygénases de type 1 et 2. (199) De plus, le salicylate de méthyle bloque la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires. Il a été démontré qu'elle permet de réduire la synthèse d'IL-8, d'IL-1 $\beta$ , de TNF- $\alpha$  et de MMP-9. (200)

Une étude a été faite sur des patchs contenant 10 % de salicylate de méthyle, provenant de *Gaultheria procumbens*. Ces patchs ont contribué au soulagement de la douleur chez les patients souffrant d'arthrose et d'arthrite. (200)

### **e - Conseils d'utilisation : mode d'administration et posologie**

Pour les douleurs articulaires et rhumatismales, il est possible d'appliquer localement l'huile essentielle. On conseille de diluer 2 gouttes d'huile essentielle dans une cuillère à café d'huile végétale comme de l'huile d'amande douce ou de l'arnica. Le mélange peut être utilisé en massage sur la zone douloureuse. Ce traitement est à appliquer sur de courtes périodes, en général cinq jours.

Pour les produits contenant des extraits liquides ou semi-liquides de gaulthérie, ils sont appliqués en une couche mince et un massage de la zone douloureuse est effectué pour faire pénétrer le produit.

Enfin, on peut retrouver des patchs, des compresses et des pansements que le patient peut porter pendant huit heures maximum. (200)

### **f - Effets indésirables, toxicité, précaution d'emploi et contre-indications**

Des patch-tests ont été effectués avec des patchs contenant 8 % de salicylate de méthyle. Ils ont été bien tolérés. Cependant, lorsque le même test a été réalisé avec des patchs dosés à 30 % de salicylate de méthyle, des érythèmes sont apparus.

Il faut retenir que le salicylate de méthyle a une action vasodilatatrice et il peut donc provoquer des irritations cutanées, surtout chez les personnes avec une peau sensible, comme les personnes âgées. De plus, un usage prolongé dans le temps peut provoquer une hypersensibilité cutanée, avec un risque de dessèchement de la peau et donc de desquamation. Il est recommandé de ne pas dépasser une concentration de 2,5 % d'huile essentielle.


En outre, il existe un risque tératogène (reprotoxiques chez les rongeurs), même par usage topique. Il existe un risque de passage de la barrière placentaire et donc d'hémorragies chez le nourrisson.

Ensuite, des interactions médicamenteuses sont possibles. En effet, suite à une application de gaulthérie sur le genou pendant 8 jours, une patiente a vu son INR augmenter. Le salicylate de méthyle a un effet anticoagulant et potentialise donc les effets des AVK et des autres anticoagulants.

Pour finir, son usage est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes. Elle est aussi contre-indiquée chez les personnes avec une peau sensible, une allergie aux dérivés salicylés, des troubles de la coagulation et chez ceux qui prennent un traitement à base d'aspirine ou d'anticoagulants oraux ou d'héparines. (200)

### g - Exemples de produits disponibles sur le marché

 <p><b>Figure 59</b> : Huile essentielle de gaulthérie Pranarom® (201) (complément alimentaire)</p>	Utilisation	Confort musculaire et articulaire
	Composition	Huile essentielle de <i>Gaultheria procumbens</i> Salicylate de méthyle
	Posologie	En massage : diluer quelques gouttes dans une huile végétale
	Effets indésirables	Non indiqué
	Précautions d'emploi	Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 7 ans, les femmes enceintes, allaitantes Ne pas utiliser en cas d'antécédents de convulsions ou d'épilepsie Ne pas utiliser en cas d'allergie aux huiles essentielles (201)

 <p><b>Figure 60</b> : Chondrostéo® gel de massage (202) (cosmétique)</p>	Utilisation	Confort et souplesse articulaire
	Composition	Huile essentielle de gaulthérie, boswellie et d'élémi
	Posologie	Appliquer une noisette sur la zone concernée et masser jusqu'à pénétration, 2 à 3 fois par jour
	Effets indésirables	Non précisé
	Précautions d'emploi	Ne pas appliquer sur les yeux et les muqueuses Ne pas appliquer sur une peau lésée ou endommagée Usage réservé à l'adulte Non recommandé chez la femme enceinte et allaitante (202)

## 2 - Analyse de l'enquête réalisée

Afin de compléter la partie bibliographique de la thèse, un questionnaire a été réalisé et diffusé. Il permet d'évaluer l'opinion des patients sur la phytothérapie. L'objectif du questionnaire est donc premièrement de recueillir des données pour connaître la réalité de la pratique. Deuxièmement, le but est d'apprécier le niveau de satisfaction globale des patients utilisant des plantes au quotidien. Pour ceux qui n'en utilisent pas, le but est de savoir s'ils sont prêts à essayer.

Le questionnaire a été publié sur différents groupes Facebook concernant ces quatre pathologies :

- **Arthrose** : "Arthrose et problèmes articulaires, un groupe pour tous"
- **Spondylarthrite ankylosante** : "Spondylarthrite ankylosante, une maladie silencieuse"
- **Polyarthrite rhumatoïde** : "Polyarthrite rhumatoïde - Témoignages, conseils et quotidien"
- **Rhumatisme psoriasique** : "Rhumatisme psoriasique - Parlons-en"



Figure 61 : Visuel de la publication Facebook

### Question 1 : Êtes-vous ?

Un homme	41
Une femme	512
Autre	1
Ne souhaite pas répondre	1

Figure 62 : Tableau du sexe des répondants au questionnaire

On observe que les femmes sont les plus représentées dans ce questionnaire. Une première explication peut être que la majorité des répondants souffrent d'arthrose et de polyarthrite. Or,

ces deux pathologies touchent majoritairement le sexe féminin. En outre, sur les groupes Facebook, la majorité des membres sont des femmes. C'est donc une deuxième explication à ce grand décalage entre la représentation des hommes et des femmes.

**Question 2 : Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?**

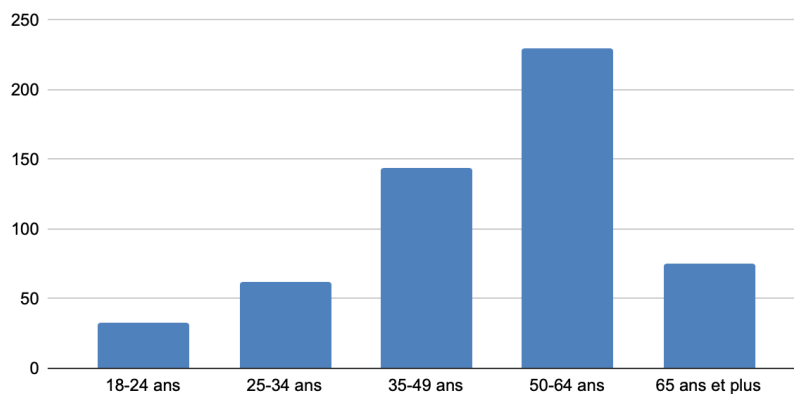


Figure 63 : Histogramme des âges des répondants au questionnaire

Le premier histogramme a été établi grâce aux réponses de l'ensemble des participants. Globalement, on peut observer qu'une majorité des répondants ont entre 35 et 64 ans. Cependant, la catégorie des 65 ans et plus semble sous-représentée, ce qui est étonnant au vu des pathologies comme l'arthrose qui touche plus fréquemment les personnes âgées. On peut émettre l'hypothèse que cela est dû au fait qu'ils soient moins à l'aise avec les réseaux sociaux et donc moins enclins à savoir répondre à un questionnaire posté sur un réseau comme Facebook.

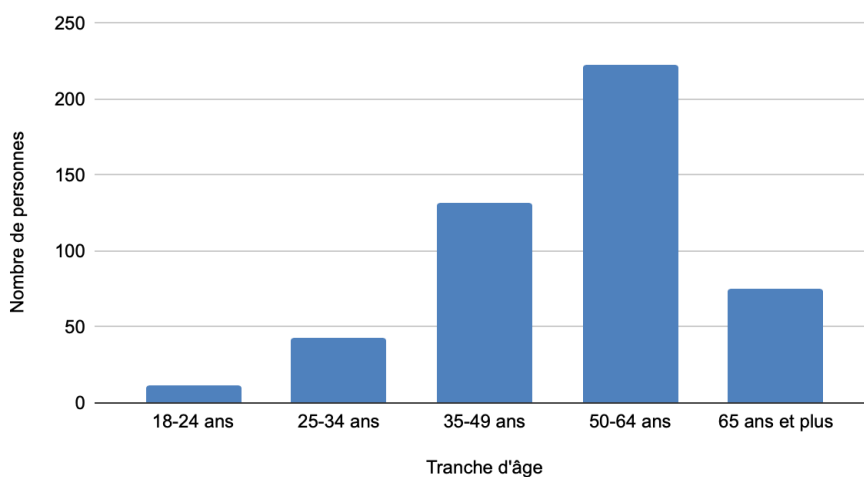


Figure 64 : Histogramme du nombre de personnes souffrant de pathologies en fonction de leur âge

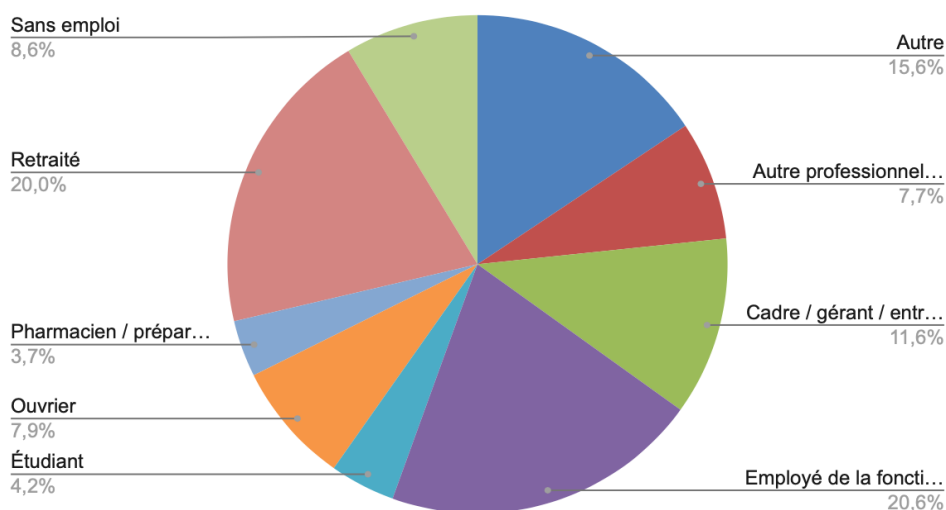
Ici, on explore l'âge des répondants ayant déclaré souffrir d'une des quatre pathologies. La répartition reste globalement équivalente. On dénote une vraie démarcation de la catégorie des 50-64 ans.

Il est intéressant de mettre en évidence qu'une soixantaine de patients ont entre 18 et 34 ans, montrant que les plus jeunes peuvent aussi être impactés. Parmi ces jeunes patients, on retrouve une plus grande portion de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante.

### **Question 3 : Quelle est votre catégorie socio-professionnelle ?**

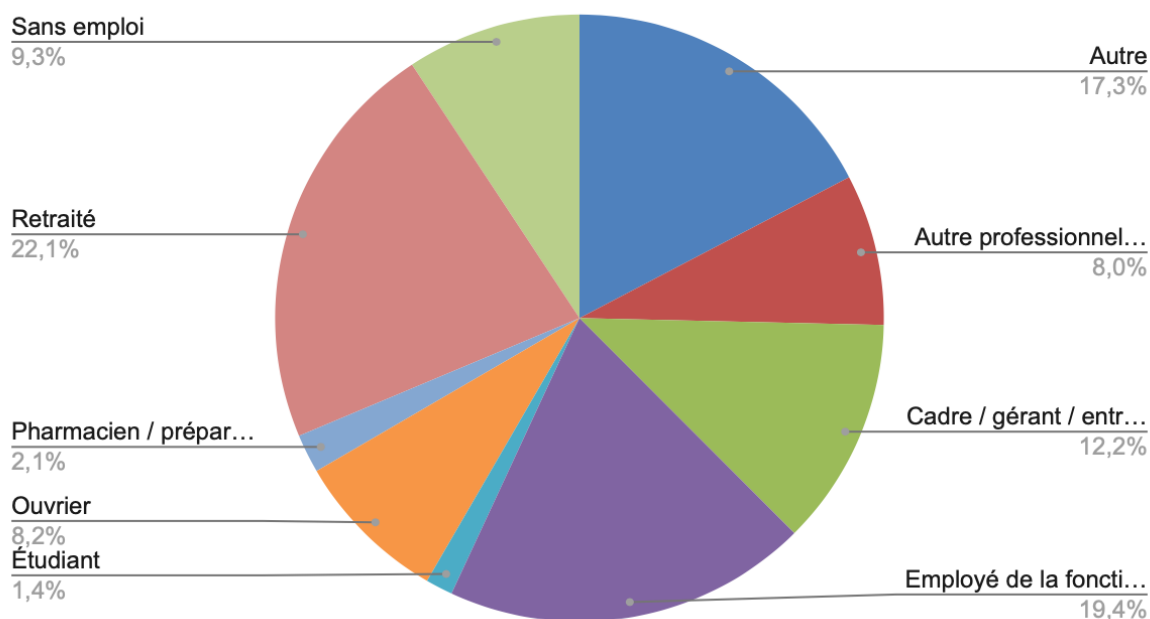
Parmi les réponses possibles pour les répondants, on retrouve :

- Sans emploi
- Retraité
- Pharmacien / préparateur
- Ouvrier
- Etudiant
- Autre professionnel de santé
- Cadre / gérant / entrepreneur
- Employé de la fonction publique
- Autre (avec possibilité d'écrire)



**Figure 65** : Diagramme des catégories socio-professionnelles de l'ensemble des participants

Parmi l'ensemble des répondants, en tête, on retrouve les employés de la fonction publique, suivis des retraités et des catégories "autres". Dans cette catégorie "autre", on trouve une majorité de personnes en invalidité.



**Figure 66 :** Diagramme des catégories socio-professionnelles des personnes ayant déclaré souffrir de douleurs articulaires

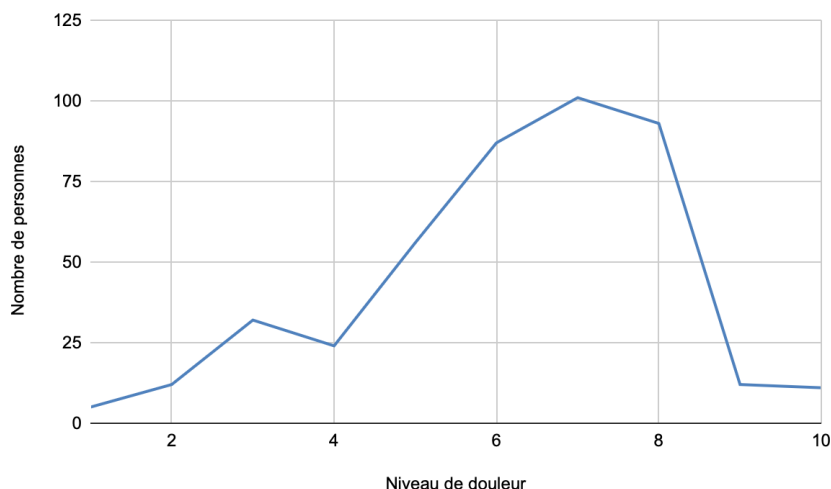
Chez les patients souffrant de douleurs articulaires, on retrouve en premier les retraités. Les retraités sont plus âgés et donc plus susceptibles d'être touchés par une des pathologies, notamment l'arthrose. Ensuite, on retrouve la catégorie "autre", avec une majorité de personnes en invalidité. Cependant, on ne sait pas si l'invalidité est liée aux pathologies articulaires. En troisième position se placent les employés de la fonction publique. Il est difficile d'en faire une analyse car, dans cette catégorie, on retrouve une multitude d'emplois avec des contraintes physiques différentes. On aurait pu s'attendre à avoir une proportion plus importante d'ouvriers, étant donné que les contraintes physiques sont des facteurs de risque.

**Question 4 : Avez-vous souffert ou souffrez-vous de douleurs articulaires ?**

Sur l'ensemble des participants, 485 disent avoir souffert ou souffrir de douleurs articulaires et 59 déclarent ne jamais en avoir eu. Ainsi, le questionnaire a bien su viser la population cible pour qu'il soit représentatif à petite échelle.

Pour ceux qui ont répondu oui, le questionnaire enchaîne sur la question 5. Pour ceux ayant répondu non, ils sont dirigés directement vers la question 8.

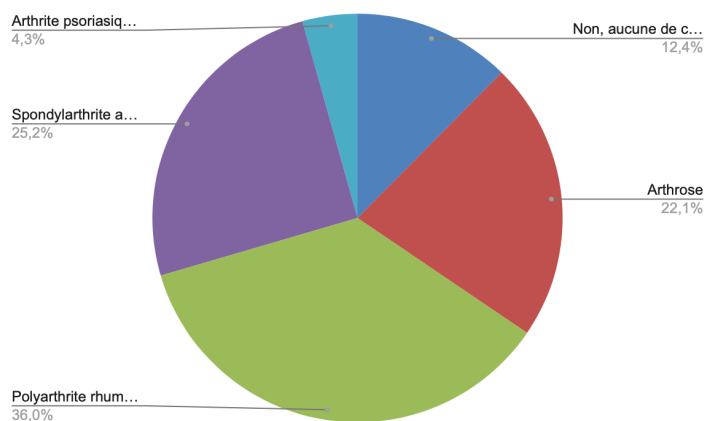
**Question 5 : Sur une échelle de 1 à 10, à quel niveau les douleurs articulaires impactent-elles votre vie quotidienne ? (1 elles ne m'impactent en rien, 10, elles m'empêchent de vivre)**



**Figure 67 :** Évaluation du niveau de douleurs des répondants souffrant de pathologies articulaires

Ce graphique est très évocateur de ce qui se passe dans la réalité avec ces pathologies et des douleurs qu'elles peuvent engendrer. On a un pic flagrant de patients décrivant des douleurs se plaçant dans l'intervalle 6 à 8 avec plus de 100 personnes estimant qu'elles les impactent à une échelle de 7/10 dans leur quotidien. Ainsi, on a la confirmation que les douleurs articulaires impactent réellement les patients au quotidien et donc qu'il faut une prise en charge suffisamment correcte pour éviter qu'il n'y ait trop de retentissements dans la vie du patient.

**Question 6 : Avez-vous été diagnostiqué d'une des pathologies suivantes ?**



**Figure 68 :** Diagramme de la représentation des pathologies

La pathologie la plus largement représentée est la polyarthrite rhumatoïde. J'ai pu remarquer que ce sont des patients très impliqués dans leur pathologie. Je l'ai notamment observé via

leur activité sur le groupe Facebook "Polyarthrite rhumatoïde - Témoignages, conseils et quotidien". Tous les jours, ils publiaient de nombreux « posts », avec des questions sur les traitements, les diagnostics, des conseils pour savoir gérer la maladie, etc.

En deuxième position, on a la spondylarthrite ankylosante. Je m'attendais à voir avant celle-ci l'arthrose, étant donné que dans ma pratique quotidienne, je vois plus régulièrement des patients atteints d'arthrose que de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a eu moins de réponses des 65 ans et plus, alors que ce sont ceux qui sont les plus touchés par l'arthrose.

Ensuite, l'arthrite psoriasique est peu représentée car mon post n'a pas été accepté et donc relayé dans le groupe Facebook "Rhumatisme psoriasique - Parlons-en". Cependant, dans un sens, ce résultat est aussi cohérent car l'arthrite psoriasique a une prévalence plus faible en comparaison avec les autres pathologies.

Enfin, on a tout de même 12,4% des patients qui ont une autre pathologie que les quatre décrites. Il peut s'agir par exemple de la goutte, de la maladie de Lyme, de certaines infections bactériennes, d'arthrite réactionnelle, etc.

### **Question 7 : En cas de crise douloureuse, quel(s) médicament(s) avez-vous l'habitude de prendre ?**

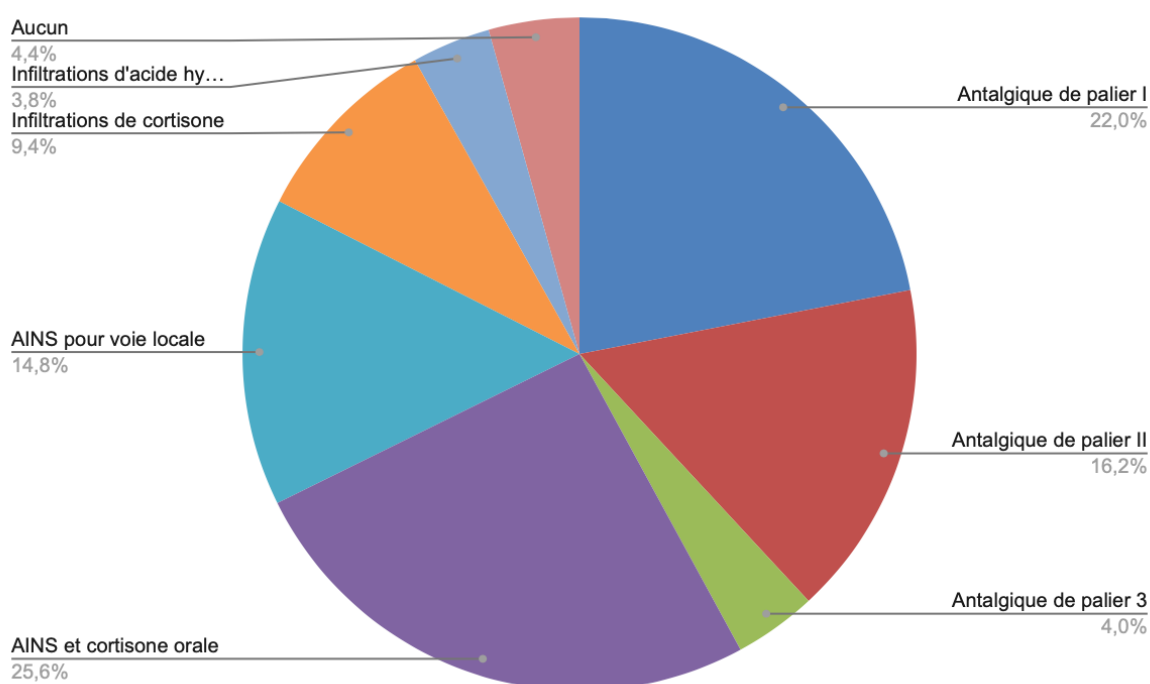


Figure 69 : Diagramme des médicaments utilisés en cas de crise douloureuse

Pour cette question, les répondants avaient la possibilité de sélectionner plusieurs options.

En première position, on retrouve les AINS et la corticothérapie par voie orale. Étant donné qu'il s'agit de pathologies avec une composante inflammatoire, il n'est pas surprenant que ces médicaments aux propriétés anti-inflammatoires arrivent en pole position.

En seconde position, 22 % des patients déclarent prendre des antalgiques de palier I soit du paracétamol.

En troisième position avec 16,2 %, on retrouve les antalgiques de palier II, ce qui montre que certains patients ne sont pas soulagés par les antalgiques "classiques" et doivent donc passer par des antalgiques plus puissants. Or, on sait que ces médicaments ont un potentiel de dépendance et d'accoutumance important et ne sont pas sans risque. Il faut donc

être prudent avec ce type de patient et bien l'informer au comptoir pour éviter un potentiel mésusage et une dépendance. Pour ces patients, il peut être intéressant de réaliser un entretien sur l'opioïde au comptoir pour évaluer leur niveau de dépendance.

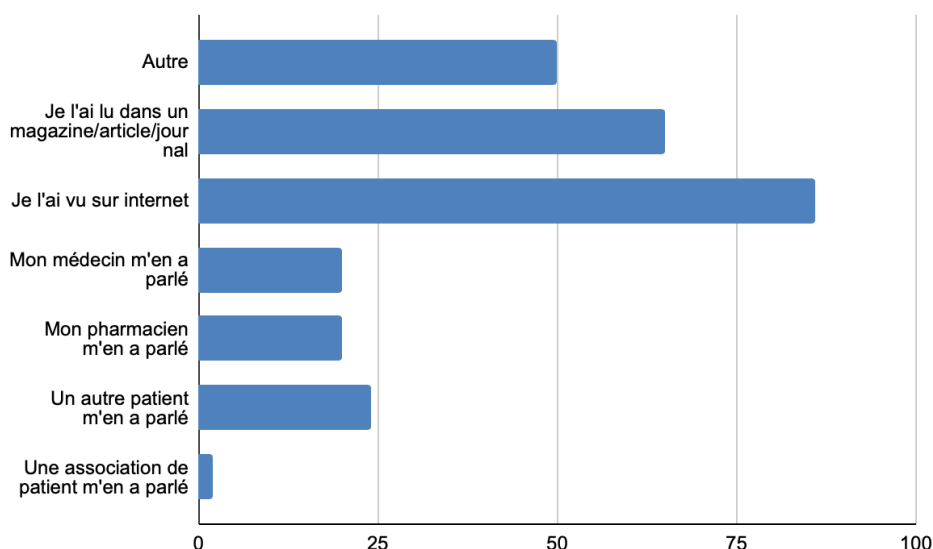
En quatrième position, on retrouve les AINS par voie locale, cela montre qu'il existe très souvent une association avec des anti-inflammatoires par voie orale et locale pour avoir de meilleurs résultats.

Enfin, environ 15 % des patients ont recours à des infiltrations, dont 9,4 % d'infiltrations de cortisone. Ces infiltrations ne sont pas anodines, c'est un acte médical invasif, et cela démontre bien que les patients ont besoin d'être soulagés pour avoir recours à ce type d'acte médical.

### **Question 8 : Saviez-vous que les plantes peuvent soulager les douleurs articulaires ?**

Parmi l'ensemble des répondants au questionnaire, 56 % savaient que les plantes sont utilisables dans les pathologies articulaires. Ensuite, parmi les personnes ayant répondu qu'elles souffraient de douleurs articulaires, 55 % le savaient. Le niveau de connaissance au sein de la population générale est donc relativement faible, d'où l'intérêt, au comptoir, d'informer les patients sur les produits à base de plantes qu'ils peuvent utiliser lorsque les conditions d'utilisation sont réunies et que leur état de santé le permet.

### **Question 9 : Comment l'avez-vous appris ?**



**Figure 70** : Répartition des sources d'information selon le nombre de répondants

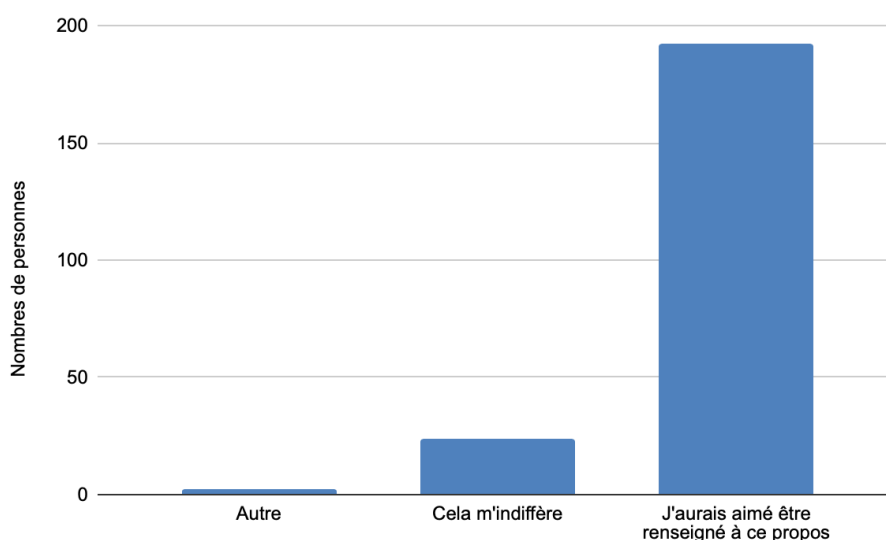
On observe bien que la majorité des répondants ayant connaissance de ces produits ont été informés via Internet. Or, les informations disponibles sur Internet ne sont pas nécessairement fiables, d'où l'intérêt pour le pharmacien d'interroger systématiquement le patient afin de bien comprendre sa problématique et de l'orienter vers le produit le plus adapté, lui délivrant les bons conseils.

La deuxième source d'information, ce sont les magazines, les articles et les journaux. Cela montre bien que c'est un support qui est encore utilisé. Il est fréquent au comptoir que les patients demandent le produit qu'ils ont vu dans un magazine.

Il est important de noter qu'une cinquantaine de patients l'ont su par leur médecin et leur pharmacien ; c'est encore trop peu, notamment vis-à-vis du pharmacien, et cela pose question. Le pharmacien ne se sent-il pas à l'aise avec cette problématique ? Manque-t-il de formation sur les pathologies articulaires ? N'a-t-il pas confiance en la phytothérapie ? Nous sommes censés être les spécialistes des plantes, le pharmacien devrait être moteur dans ce domaine.

Il est intéressant de mettre en évidence que dans la catégorie "autre", deux personnes m'ont répondu qu'elles l'ont su grâce à un centre anti-douleur. Cette information montre bien que les plantes peuvent être recommandées par de grands centres spécialistes et peuvent être une alternative sérieuse dans la prise en charge des douleurs articulaires.

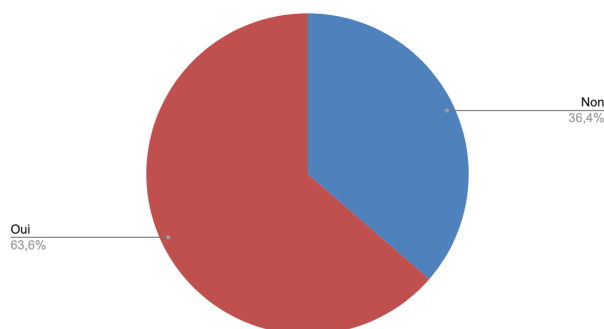
### **Question 10 : Auriez-vous aimé en être informé ?**



**Figure 71** : Intérêt des personnes souffrant de pathologies articulaires sur l'utilisation de plantes

Cet histogramme montre que la quasi-totalité des patients qui n'en avaient pas connaissance aurait souhaité en être informés. Cela témoigne d'une volonté de trouver un complément à leur prise en charge habituelle.

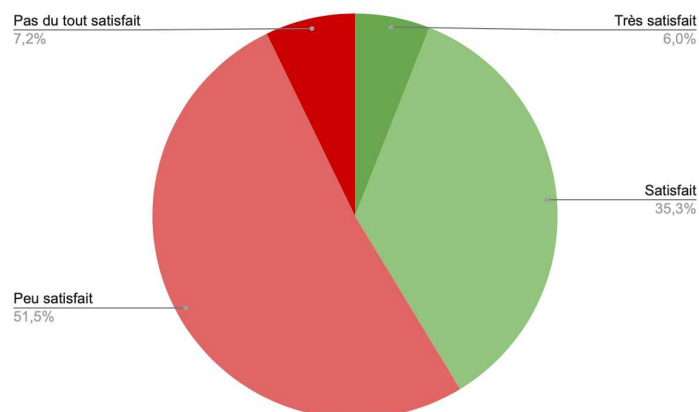
**Question 11 : Avez-vous déjà fait usage de plantes pour soulager vos douleurs articulaires ?**



**Figure 72 :** Diagramme du pourcentage de patients ayant eu recours aux plantes pour soulager leurs douleurs articulaires

On observe que plus de la moitié des patients ont déjà eu recours aux plantes. La phytothérapie se démocratise et bénéficie d'une bonne confiance de la part des patients. Cela témoigne également de la volonté de certains d'entre eux d'essayer des produits actifs d'origine naturelle. De plus, ce grand pourcentage permet d'avoir un retour sur leur satisfaction encore plus représentatif.

**Question 12 : Quel est votre degré de satisfaction ?**



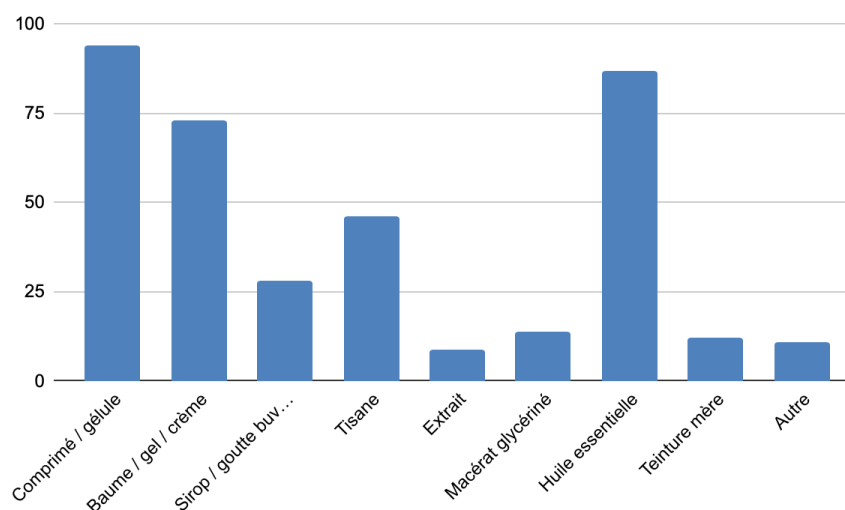
**Figure 73 :** Diagramme du niveau de satisfaction suite à l'usage de plantes

Majoritairement, la satisfaction est plus négative que positive. Il aurait été intéressant de pouvoir croiser la satisfaction en fonction des plantes prises. Or, la totalité des patients a coché plusieurs réponses pour les plantes qu'ils utilisent ; ainsi, il n'est pas possible de dégager un niveau de satisfaction par plante. Il en va de même pour le type de préparations.

Il aurait pu être intéressant de savoir pourquoi les patients ne sont pas satisfaits. Est-ce dû à un manque d'efficacité, à la présence d'effets indésirables ? On peut aussi se demander si le traitement à base de plantes a été pris correctement. L'origine du produit est également importante, était-ce un complément alimentaire peu dosé, par exemple ?

De nombreux facteurs ont pu conduire à un manque de satisfaction.

### **Question 13 : Sous quelle(s) forme(s) étai(en)t les produits à base de plantes ?**



**Figure 74** : Répartition des préparations utilisées par les répondants

Pour cette question, les patients avaient la possibilité de choisir plusieurs réponses. La quasi-totalité des patients a coché au moins deux réponses, généralement une association de produits per os et par voie topique.

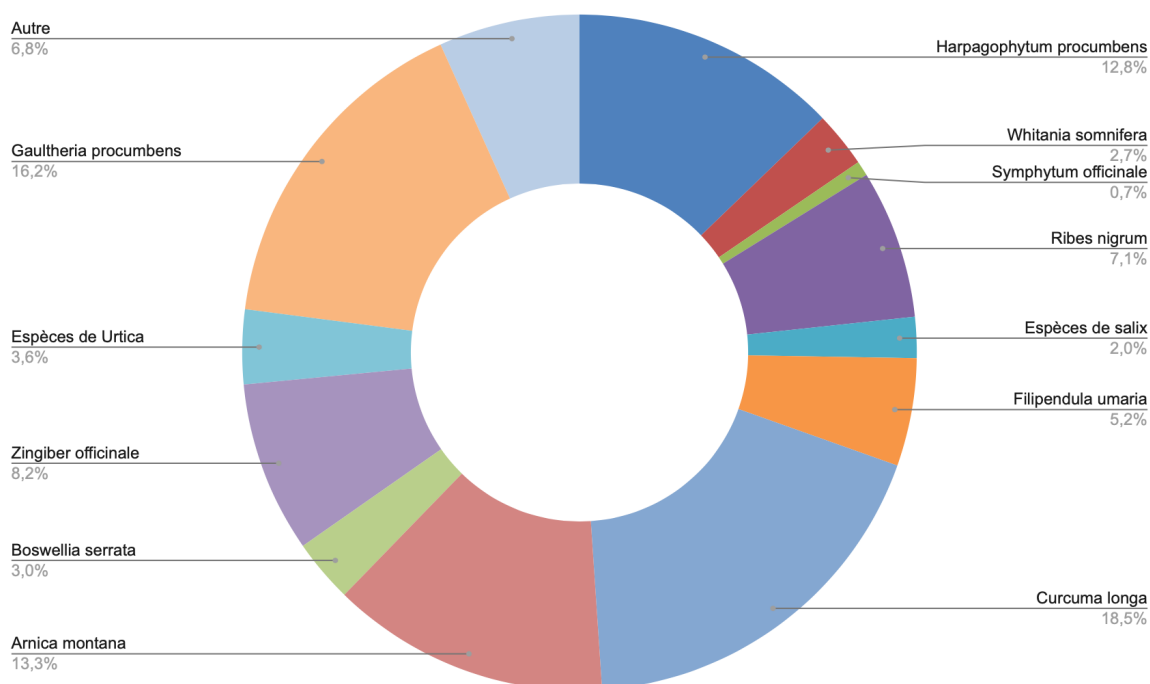
On peut observer sur l'histogramme qu'environ 90 répondants prennent des comprimés et/ou des gélules, sûrement par praticité et aussi parce que ces formes sont très présentes dans les médicaments et compléments alimentaires à base de plantes.

Ensuite, en deuxième position viennent les huiles essentielles. L'aromathérapie est en plein essor depuis quelques années et cela démontre bien son succès.

Puis, en troisième position, on retrouve les produits par voie locale comme les baumes, les crèmes. De par leur action locale, ces produits sont généralement utilisés en premier recours à l'officine pour calmer dès la première application les symptômes douloureux.

Cependant, les préparations plutôt traditionnelles de phytothérapie, comme les extraits, les teintures ou les macérats glycinés sont nettement moins utilisées. En général, ces préparations sont moins mises en avant par les grands laboratoires de phytothérapie. De plus, elles sont moins "pratiques" dans la vie de tous les jours. D'après mon expérience personnelle, lorsque des patients demandent ce type de préparations, c'est parce qu'ils ont souvent été conseillés par des naturopathes ou phytothérapeutes ou parce qu'ils ont eux-mêmes beaucoup de connaissances sur les plantes.

**Question 14 : Quelle(s) plante(s) figurai(en)t dans la composition du produit que vous avez utilisé ?**



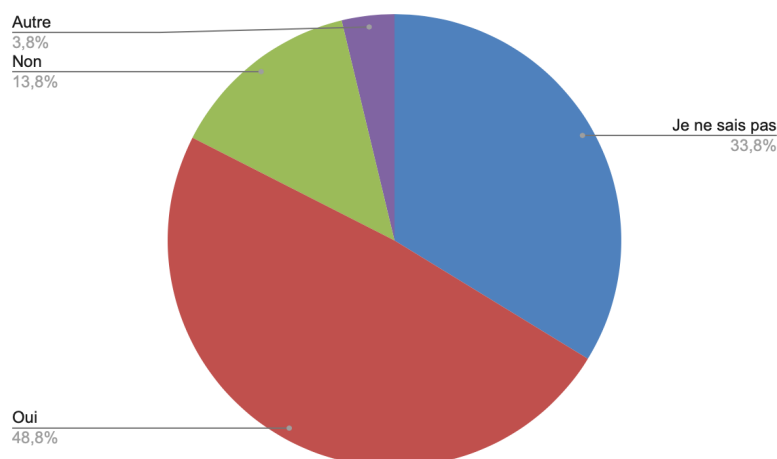
**Figure 75** : Répartition des plantes utilisées par les répondants

En première position, nous retrouvons le curcuma, suivi de la gaulthérie, de l'arnica et de l'harpagophytum. Ce classement semble logique puisque ce sont les plantes les plus retrouvées dans les produits à base de plantes ciblant les articulations. Cependant, il est intéressant de noter que le curcuma et la gaulthérie ne sont pas des plantes dont l'usage a été approuvé par les autorités sanitaires, mais les études tendent à montrer leur efficacité sur ce type de pathologies. Les autres plantes ayant cependant été approuvées, comme le saule, la reine des prés ou encore le cassis, se retrouvent quant à elles parmi les moins utilisées.

Le frêne n'apparaît pas car lors de la rédaction de la thèse, j'avais choisi d'aborder *Withania somnifera* à la place. Sauf que, au vu du manque de données cliniques et de l'absence de monographies, ce choix de plantes n'était pas pertinent. Je l'ai donc remplacé par le frêne qui, lui, possède des monographies et dont les études sont fiables.

Il aurait été intéressant de connaître le niveau de satisfaction des répondants sur chacune de ces plantes. Cependant, comme ils ont majoritairement donné au moins deux réponses, il n'est pas possible d'en dégager un niveau de satisfaction représentatif.

**Question 15 : Après votre expérience, seriez-vous prêt à recommander l'usage de plantes à des personnes de votre entourage souffrant de douleurs articulaires ?**

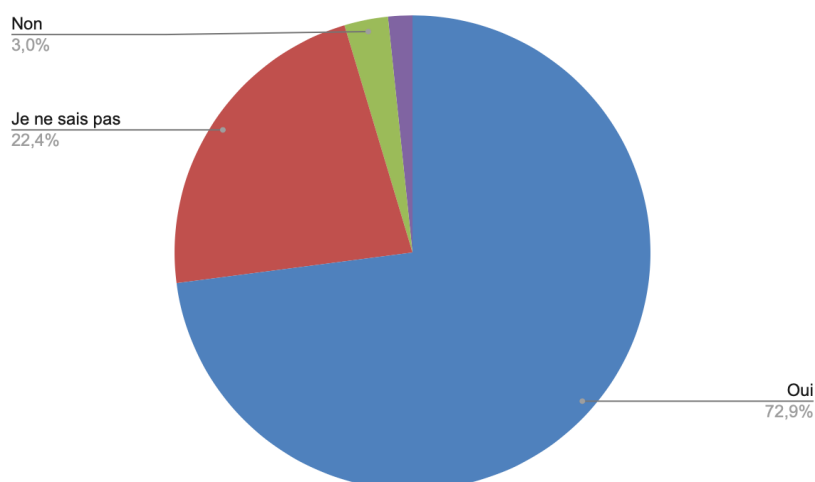


**Figure 76 :** Répartition des répondants en fonction de leur souhait de recommander les plantes

On observe que la moitié des répondants sont prêts à les recommander. Cependant, 33 % restent tout de même dubitatifs et ne savent pas s'ils sont prêts à les recommander. On peut donc se demander si c'est parce qu'ils n'ont pas été satisfaits des résultats obtenus après leur propre expérience.

On peut avoir un début de réponse avec les personnes ayant répondu "autre" et ayant détaillé leur choix. En effet, ils indiquent qu'ils sont d'accord pour les recommander, mais uniquement pour les stades précoces ou les petites douleurs. De plus, des répondants ont précisé qu'il fallait avoir l'accord du médecin de leur proche et d'autres ont insisté sur le fait que les plantes doivent être seulement utilisées en complément des traitements conventionnels.

**Question 16 : Seriez-vous éventuellement prêt à essayer des plantes pour soulager vos douleurs articulaires ? Pourquoi ?**



**Figure 77 :** Répartition des répondants souhaitant essayer les plantes

Sur ce diagramme, on voit que 72,9 % des patients sont prêts à essayer les plantes. Pour les personnes ne sachant pas ou ne voulant pas, les arguments avancés sont les suivants :

- Dépendant du budget et du prix des produits à base de plantes ;
- Peur des interactions avec les biothérapies et les autres médicaments pris ;
- Volonté d'avoir l'avis du médecin en premier lieu ;
- Volonté que le produit soit compatible avec le traitement de fond ;

Au quotidien, le pharmacien peut utiliser un outil qui permet d'observer les interactions entre une plante et un médicament. Cet outil se base sur les données de la littérature scientifique, il s'appelle HEDRINE. Il a été développé par les facultés de pharmacie de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) et de l'Université Grenoble Alpes (UGA). Si les interactions ne sont pas présentes dans la littérature, alors HEDRINE se base sur des interactions théoriques, en fonction de l'action sur les cytochromes par exemple.

## **IV - Conclusion**

Pour conclure, les pathologies évoquées sont complexes et entraînent des douleurs et des inconforts au quotidien pour le patient. Cette réalité a été particulièrement mise en évidence à travers le questionnaire. Il existe des traitements symptomatiques, avec des antalgiques, mais certains peuvent engendrer des effets indésirables. De plus, en cas de pathologie avancée, des traitements de fond spécifiques sont mis en place par un médecin spécialiste.

La phytothérapie peut trouver sa place dans différents cas de figure. Par exemple, on peut tout à fait la proposer en début de pathologie, lorsque les douleurs ne sont pas encore trop marquées, pour soulager temporairement le patient, sans passer par des AINS par exemple. On peut aussi envisager son recours, en supplément d'un traitement déjà existant, tout en faisant attention à ne pas générer d'interactions, avec les biothérapies tout particulièrement. Une ressource intéressante pour le pharmacien pour détecter ou éviter une potentielle interaction entre une plante et une molécule, est la plateforme HEDRINE.

Le pharmacien a également pour rôle de proposer le complément alimentaire le plus adapté et de s'assurer de sa composition ainsi que de son efficacité. En effet, la majorité des produits à base de plantes présents sur le marché sont des compléments alimentaires, et la qualité de ces produits, tout comme le niveau de preuve scientifique qui les soutient, est parfois insuffisante. Il revient donc au pharmacien de s'informer, notamment sur les effets indésirables, les précautions d'emploi et les contre-indications, qui ne sont malheureusement pas toujours indiqués sur l'emballage ni même communiqués par le fabricant. Pour cela, il peut notamment s'appuyer sur les différentes monographies publiées par l'EMA (monographies HMPC).

Enfin, les produits retrouvés sur le marché sont essentiellement constitués de mélanges de plantes. Or, les études scientifiques portent majoritairement sur des plantes évaluées individuellement. Comme la plupart de ces mélanges se retrouvent dans des compléments alimentaires, les données cliniques permettant de justifier l'intérêt d'associer ces plantes et d'en démontrer leur efficacité restent limitées. Globalement, il manque encore de données cliniques pour sécuriser davantage l'utilisation des plantes et aussi confirmer leur efficacité. La phytothérapie peut constituer une approche complémentaire très intéressante, à condition d'être utilisée à bon escient.

## **V - Bibliographie**

1. Articulation normale | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/articulation-normale-0>
2. Articulations - Troubles osseux, articulaires et musculaires - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/biologie-du-syst%C3%A8me-musculosquelettique/articulations>
3. Juneja P, Munjal A, Hubbard JB. Anatomy, Joints. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507893/>
4. www.elsevier.com [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Anatomie pour PASS : Système Articulaire et Mouvement. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/pass-anatomie-organisation-des-appareils-et-des-systemes>
5. Body V. Apprentissage de l'anatomie du squelette | Articulations et ligaments [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.visiblebody.com/fr/learn/skeleton/joints-and-ligaments>
6. OpenStaxCollege. Synovial Joints. 6 mars 2013 [cité 25 avr 2024]; Disponible sur: <https://pressbooks-dev.oer.hawaii.edu/anatomyandphysiology/chapter/synovial-joints/>
7. Les articulations synoviales | Le Corps Humain [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://lecorpshumain.fr/categories/fonctionnement-du-corps/les-articulations-synoviales>
8. [https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id\\_attachment=33282](https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=33282)
9. Santé des articulations et du cartilage par la nutrition [Internet]. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/conseils-bien-etre/bien-nourrir-ses-articulations>
10. Annales de Médecine Vétérinaire [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/resume.php?type=fr&id=304>
11. Arthrose [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>
12. Qu'est-ce que l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
13. Standardization of Osteoarthritis Definitions | Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>
14. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission nationale d'évaluation de dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). *Happyvisc, gel viscoélastique d'acide hyaluronique et de mannitol pour injection intra-articulaire: avis*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018 Feb 20.
15. Fouque-Aubert A. Physiopathologie de l'arthrose. *Revue du Podologue*. sept 2014;10(59):10-3.
16. ClinicalKey Student: Rhumatologie [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: [https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294771880/epubcfi/6/36\[%3Bvnd.vs.t.idref%3Db9782294769757000086\]!/4/2/8/4\[I0060\]/12\[u0220\]/4\[p0260\]/1:125\[que%2Cs.\]](https://clinicalkeymeded.elsevier.com/reader/books/9782294771880/epubcfi/6/36[%3Bvnd.vs.t.idref%3Db9782294769757000086]!/4/2/8/4[I0060]/12[u0220]/4[p0260]/1:125[que%2Cs.])
17. M.Wieczarek, A-C Rat. Généralités sur l'arthrose : Epidémiologie et facteurs de risque. *Clinical Key*. 1 avr 2017.<https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246052117704639>

18. Canada A de la santé publique du. L'arthrose au Canada [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/arthrose.html>
19. Physiopathologie de l'arthrose [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.rhumato.info/cours-revues2/92-arthrose/1630-physiopathologie-de-arthrose>,
20. Roux CH. Physiopathologie de l'arthrose. EMC - Podologie. 1 oct 2020;22(4):1-20. <https://www-clinicalkey-com>
21. Symptômes, signes et diagnostic de l'arthrose [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://arthrite.ca/a-propos-de-l-arthrite/les-types-d-arthrite-de-a-a-z/types/arthrose/symptomes-et-diagnostic-de-l-arthrose>
22. Arthrose - Imagerie médicale - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294777783000767#hl0000196>
23. Item 129 Arthrose - Rhumatologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294769757000086#hl0001131>
24. Paracetamol [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/paracetamol>
25. Vidal [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Les médicaments de l'arthrose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes/medicaments.html>
26. Anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. [cité 20 sept 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens?highlight=WyJhaW5zIl0=>
27. Stanos S. Topical Analgesics. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 1 mai 2020;31(2):233-44.
28. Opiacés faibles [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-faibles>
29. Tramadol arrow 50 mg cp - VIDAL eVidal [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tramadol\\_arrow\\_50\\_mg\\_cp-19268.html#contre\\_indications](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tramadol_arrow_50_mg_cp-19268.html#contre_indications)
30. Actiskenan 20 mg gél - Vidal eVidal [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/actiskenan\\_20\\_mg\\_gel-262.html#contre\\_indications](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/actiskenan_20_mg_gel-262.html#contre_indications)
31. Opiacés: Les points essentiels [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-les-points-essentiels>
32. Loriaut DP. Infiltrations de corticoïdes [Internet]. Dr Philippe LORIAUT | Chirurgien Orthopédiste Paris. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chirurgienorthopedisteparis.com/infiltrations-de-corticoides/>
33. Oliveira CB, Maher CG, Ferreira ML, Hancock MJ, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections for lumbosacral radicular pain. Cochrane Back and Neck Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 9 avr 2020 [cité 29 sept 2024];2020(4). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013577>

34. Viscosupplémentation (effet à court et moyen terme) [Internet]. Orthopedie Bordeaux. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.orthopedie-bordeaux.fr/pathologie/viscosupplementation/>
35. Hyalgan 20 mg/2 ml sol inj en seringue préremplie pour voie intra-articulaire - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/hyalgan\\_20\\_mg\\_2\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie\\_pour\\_voie\\_intra\\_articulaire-8362.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/hyalgan_20_mg_2_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie_pour_voie_intra_articulaire-8362.html)
36. Recherche : ostenil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market\\_statuses=commercialise&q=ostenil](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recherche.html?market_statuses=commercialise&q=ostenil)
37. Arthrose du genou : HYALGAN (acide hyaluronique) déremboursé à partir du 1er décembre 2017 - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/actualites/details/id:22238/permalink:arthrose\\_du\\_genou\\_hyalgan\\_acide\\_hyaluronique\\_derembourse\\_a\\_partir\\_du\\_1er\\_decembre\\_2017/](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/actualites/details/id:22238/permalink:arthrose_du_genou_hyalgan_acide_hyaluronique_derembourse_a_partir_du_1er_decembre_2017/)
38. Frey A. Les injections de PRP à la cheville et au pied. *Revue du Rhumatisme*. 1 janv 2024;91(1):106-14. Disponible sur : <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1169833023009547>
39. Kouassi M, Kaux JF. Les « nouvelles indications » du PRP. *Journal de Traumatologie du Sport*. 1 mars 2024;41(1):18-27.
40. Arthrose - Rhumatologie, Orthopédie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294701801000039>
41. Puech J, Cook-Moreau J, Marre-Fournier F, Desmouliere A. Prise en charge nutritionnelle de l'arthrose associée au syndrome métabolique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 oct 2023;62(629):53-6. Disponible sur : [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370023003361?fr=RR-2&ref=pdf\\_download&rr=97f8c22e18702068](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370023003361?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=97f8c22e18702068)
42. 1. Baron D. Intérêt des orthèses dans la prise en charge de la gonarthrose. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 avr 2016;83(2):119-26. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878622716000151>
43. Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses - Rhumatologie, Orthopédie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294701801000192#hl0001641>
44. Psoriasis : causes, conséquences et traitements | Centre Dermatologique [Internet]. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur : <https://www.centredermatologiqueduroy.be/traitement-psoriasis/>
45. Quoi de neuf dans le psoriasis ? - Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie [Internet]. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/2022/05/quoi-de-neuf-dans-le-psoriasis-6/>
46. Qu'est ce que le rhumatisme psoriasique ? – Association France Psoriasis [Internet]. [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/rhumatisme-psoriasique/quest-ce-que-le-rhumatisme-psoriasique/>

47. Rhumatisme psoriasique : potentiellement très destructeur / Dr Jean-Paul Marre [Internet]. AFLAR - Association Française de Lutte Antirhumatismale. 2021 [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.aflar.org/2021/06/11/7820/>
48. Lukas C. Épidémiologie du rhumatisme psoriasique. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2020;87(4):245-8.
49. Perrot-André S, Combe B. Épidémiologie et génétique du rhumatisme psoriasique. *Revue du Rhumatisme*. 1 juin 2002;69(6):604-7.
50. Loo YP, Loo CH, Lim AL, Wong CK, Ali NBM, Khor YH, et al. Prevalence and risk factors associated with psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023;26(9):1788-98.
51. Lioté F. Rhumatisme psoriasique : critères de classification, de diagnostic et de réponse thérapeutique. *Revue du Rhumatisme Monographies*. févr 2010;77(1):67-73.
52. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(5):4901. Disponible sur : <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4901>
53. TGF-beta et Réponse Immunitaire [Internet]. CRCL. [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.crcl.fr/equipes-de-recherche/tgf-beta-et-reponse-immunitaire/>
54. Perez-Chada LM, Elman S, Villa-Ruiz C, Armstrong AW, Gottlieb AB, Merola JF. Psoriatic arthritis: A comprehensive review for the dermatologist part I: Epidemiology, comorbidities, pathogenesis, and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2025;92(5):969-82. Disponible sur : <https://www.sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S019096222400851X>
55. Korsia-Meffre S. VIDAL. 2017 [cité 21 sept 2025]. Rhumatisme psoriasique : améliorer le diagnostic précoce en utilisant les critères CASPAR. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21078-rhumatisme-psoriasique-ameliorer-le-diagnostic-precoce-en-utilisant-les-criteres-caspar.html>
56. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60390455/extrait#tab-rcp>
57. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 juin 2022;150:113074.
58. Vidal [Internet]. 2024 [cité 29 sept 2025]. METOJECT 30 mg/0,60 ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/metoject-30-mg-0-60-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-163322.html>
59. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64198541/extrait#tab-rcp>
60. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 1 mai 2019;15(3):133-9.

61. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67124724/extrait#tab-rcp>
62. Rhumatisme psoriasique [Acthera] [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Rhumatisme\\_psoriasique.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Rhumatisme_psoriasique.html)
63. Définition et caractéristiques des médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/medicaments/medicaments-biosimilaires/definition-et-caracteristiques>
64. Meddispar - 3400921676327 - ENBREL [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ENBREL-10-B-4/\(type\)/name/\(value\)/enbrel/\(cip\)/3400921676327#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ENBREL-10-B-4/(type)/name/(value)/enbrel/(cip)/3400921676327#nav-buttons)
65. Meddispar - 3400930116500 - HUMIRA [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/HUMIRA-80-B-1/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930116500#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/HUMIRA-80-B-1/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930116500#nav-buttons)
66. Meddispar - 3400939732008 - CIMZIA [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CIMZIA-200-B-2/\(type\)/name/\(value\)/cimzia/\(cip\)/3400939732008#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CIMZIA-200-B-2/(type)/name/(value)/cimzia/(cip)/3400939732008#nav-buttons)
67. Meddispar - 3400939730745 - SIMPONI [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/SIMPONI-50-B-1/\(type\)/name/\(value\)/simponi/\(cip\)/3400939730745#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/SIMPONI-50-B-1/(type)/name/(value)/simponi/(cip)/3400939730745#nav-buttons)
68. ANSM [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-biosimilaires>
69. Meddispar - 3400937484954 - STELARA [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/\(type\)/name/\(value\)/stelara/\(cip\)/3400937484954#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/(type)/name/(value)/stelara/(cip)/3400937484954#nav-buttons)
70. Meddispar - 3400930010600 - COSENTYX [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/COSENTYX-150-B-1/\(type\)/name/\(value\)/cosentyx/\(cip\)/3400930010600#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/COSENTYX-150-B-1/(type)/name/(value)/cosentyx/(cip)/3400930010600#nav-buttons)
71. Meddispar - 3400930060797 - TALTZ [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/TALTZ-80-B-1/\(type\)/name/\(value\)/talt/\(cip\)/3400930060797#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/TALTZ-80-B-1/(type)/name/(value)/talt/(cip)/3400930060797#nav-buttons)
72. Biothérapies et thérapies ciblées [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.lecofer.org/item-cours-1-22-0.php#ch\\_5](https://www.lecofer.org/item-cours-1-22-0.php#ch_5)
73. Vidal [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Abatacept : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/abatacept-22898.html>
74. Choy E. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology [Internet]. 1 mai 2009 [cité 1 déc 2025]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Selective-modulation-of-T-cell-co-stimulation%3A-a-of-Choy/92d192da06f9050ad0d4b4d8649d8a09f115eccf>
75. Meddispar - 3400930019207 - Orencia [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/\(type\)/name/\(value\)/orencia/\(cip\)/3400930019207#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/ORENCIA-125-B-4/(type)/name/(value)/orencia/(cip)/3400930019207#nav-buttons)

76. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63257093/extrait>
77. Meddispar - 3400930008898 - OTEZLA [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/OTEZLA-30-B-56/\(type\)/name/\(value\)otezla/\(cip\)/3400930008898#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/OTEZLA-30-B-56/(type)/name/(value)otezla/(cip)/3400930008898#nav-buttons)
78. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 19 oct 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61342424/extrait#tab-rcp-et-notice>
79. Biothérapies et thérapies ciblées [Internet]. [cité 26 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.lecofer.org/item-cours-1-22-0.php#ch\\_5](https://www.lecofer.org/item-cours-1-22-0.php#ch_5)
80. Meddispar - 3400930088111 - XELJANZ [Internet]. [cité 26 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/%28type%29/name/%28value%29/xeljanz/%28cip%29/3400930088111#nav-buttons>
81. Item 117 – Psoriasis - Rhumatologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294782619500143#hl0000499>
82. D.Saadoun. Corticothérapie systémique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693919413653#hl0000326>
83. Cortisone – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Disponible sur: <https://maladie-autoimmune.fr/cortisone-maladie-auto-immune/>
84. Symptomes syndrome de cushing - symptomes physiques du syndrome de cushing | Cushing Infos [Internet]. [cité 28 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php>
85. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 29 oct 2025]. Les autres traitements du rhumatisme psoriasique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/rhumatisme-psoriasique/traitements.html>
86. Au quotidien [Internet]. AFPric. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/vivre-avec/au-quotidien/>
87. Régime méditerranéen : les avantages de cette alimentation [Internet]. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.helsana.ch/fr/blog/nutrition/poids-et-perte-de-poids/regime-mediterraneen.html>
88. Immediato Daien C. Polyarthrite rhumatoïde. EMC - Traité de médecine AKOS. juill 2025;28(3):1-9.
89. Comprendre la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide>
90. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>
91. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>

92. Richez C, Barnetche T, Schaevebeke T, Truchetet ME. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2017;84(4):311-7.
93. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2013;52(531, Supplement):1-2. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370013004837?via%3Dihub>
94. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 25 sept 2010;376(9746):1094-108. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0140673610608264>
95. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2012;2012(446):65-72. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1773035X12717380>
96. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*. nov 2021;10(11):3017. Disponible sur : <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/3017>
97. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 30 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=prot%C3%A9ine-kinase&page=19>
98. Quirke AM, Fisher BAC, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of autoantigens: upstream of TNF $\alpha$  in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Lett*. 1 déc 2011;585(23):3681-8. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704035/>
99. VIDAL [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Sarilumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sarilumab-25312.html>
100. VIDAL [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Tocilizumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tocilizumab-23176.html>
101. Meddispar - 3400927824845 - ROACTEMRA [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ROACTEMRA-162-B-4/\(type\)/name/\(value\)/roactemra/\(cip\)/3400927824845#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ROACTEMRA-162-B-4/(type)/name/(value)/roactemra/(cip)/3400927824845#nav-buttons)
102. Rituximab (TRUXIMA®) - Biosimilaire [Acthera] [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab\\_\\_TRUXIMAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__TRUXIMAJ_.html)
103. VIDAL [Internet]. [cité 1 déc 2025]. Rituximab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>
104. VIVRE AVEC UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE [Internet]. AFLAR - Association Française de Lutte Antirhumatismale. 2022 [cité 2 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.aflar.org/2022/01/19/vivre-avec-une-polyarthrite-rhumatoide/>
105. Carvajal Alegria G, Goupille P. Spondyloarthrites. *EMC - Traité de médecine AKOS*. juill 2025;28(3):1-9. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693925663022>
106. La spondyloarthrite : symptômes, diagnostic, traitements [Internet]. AFPric. [cité 3 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/comprendre/la-spondyloarthrite/>

107. P. Claudepierre, D. Wendling. Spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 3 déc 2025]. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246052119704823#hl0000301>
108. Dactylite ou orteil en saucisse | Forum Spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 4 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/forum/spondylarthrite-ankylosante/symptomes-et-complications-lies-a-la-spondylar/dactylite-ou-orteil-en-saucisse-42257>
109. T. Davergne, G. Marnas, A. Baillet. Rééducation des patients atteints de spondylarthrite [Internet]. [cité 4 déc 2025]. Disponible sur : <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1283088723472921>
110. Spondyloarthrite [Internet]. [cité 4 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.lecofer.org/item-cours-1-18-0.php>
111. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Clin Rheumatol. août 2021;40(8):3079-93.
112. Singh J, Kaur J, Dhawan S. Ankylosing spondylitis: An overview of pathophysiology and therapeutic landscape. Gene Reports. 1 sept 2025;40:102290. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S2452014425001633?via%3Dihub>
113. Larousse É. phytothérapie - LAROUSSE [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytoth%C3%A9rapie/15365>
114. Phytothérapie - Guide stage officinal d'initiation [Internet]. 2020 [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/phytotherapie/>
115. Phytothérapie et aromathérapie - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 10 déc 2025]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/phytotherapie-et-aromatherapie/>
116. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [En ligne]. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM; [cité le 19 mai 2026]. Disponible: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia>
117. [En ligne]. European Union monographs and list entries | European Medicines Agency (EMA); 10 mars 2016 [cité le 19 mai 2026]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/herbal-medicinal-products/european-union-monographs-list-entries>
118. ANSM [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
119. Ministre de l'Agriculture, de l'Agro-alimentaire et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 10 déc 2025]. Qu'est ce qu'un complément alimentaire ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-quun-complement-alimentaire>
120. Comment les compléments alimentaires sont-ils encadrés ? [En ligne]. Synadiet. [cité le 25 mai 2026]. Disponible: <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/reglementation/>
121. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacogn Rev. 2012;6(11):1-5.

122. Vidal [Internet]. [cité 11 déc 2025]. Plantes en vrac, poudre, extraits... comment s'y retrouver ? Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/vrac-poudre-extraits.html>
123. Vidal [Internet]. 2012 [cité 11 déc 2025]. Utiliser les plantes en toute sécurité. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/plantes-securite.html>
124. Larousse. Encyclopédie des plantes médicinales - Identifications, préparations, soins. 2001
125. European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix.
126. Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's Claw—A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*. 11 oct 2012;143(3):755-71.
127. Gerbeaud. L'Harpagophytum, une plante médicinale anti arthrose [Internet]. 2022 [cité 15 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.gerbeaud.com/sante/harpagophytum,1836.html>
128. *Harpagophytum procumbens*. In: *The South African Herbal Pharmacopoeia* [Internet]. Academic Press; 2023 [cité 15 déc 2025]. p. 211-46. Disponible sur: <https://s5037-www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/chapter/edited-volume/pii/B9780323997942000076>
129. Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, et al. Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*. janv 2017;9(1):70.
130. Kaur H, Kumar D, Gauttam VK, Suttee A, Kaur R, Tanwar R, et al. Decoding the mechanistic landscape of harpagoside: From molecular targets to translational pharmacology. *Fitoterapia*. 1 janv 2026;188:107029.
131. Arkopharma [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Arkogélules® BIO Harpagophytum. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-harpagophytum>
132. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63942962/extrait>
133. Para Fendri [Internet]. [cité 18 déc 2025]. BIOHEALTH - DOLO-SOFT 30 GELULES pour Compléments Alimentaires. Disponible sur: <https://parafendri.tn/complements-alimentaires/7633-biohealth-dolo-soft-30-gelules-complements-alimentaires-biohealth-6192447500114.html>
134. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68669097/extrait#tab-rcp>
135. [En ligne]. Frêne — Le dictionnaire; [cité le 23 mai 2026]. Disponible: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Fr%C3%AAne>
136. Jarvis C. Order out of Chaos. Linnaean Plant Types and their Types [En ligne]. Zenodo; 2007 [cité le 23 mai 2026]. Disponible: <https://zenodo.org/record/291971>
137. eFlore [En ligne]. Tela Botanica. [cité le 23 mai 2026]. Disponible: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>

138. Sarfraz I, Rasul A, Jabeen F, Younis T, Zahoor MK, Arshad M, et al. Fraxinus: A Plant with Versatile Pharmacological and Biological Activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:4269868.
139. Kołtun-Jasion M, Sawulska P, Patyra A, Woźniak M, Dudek MK, Filipek A, et al. Bio-Guided Isolation of Compounds from Fraxinus excelsior Leaves with Anti-Inflammatory Activity. *Int J Mol Sci.* 13 févr 2023;24(4):3750.
140. Community herbal monograph on Fraxinus excelsior L. or Fraxinus angustifolia Vahl, folium.
141. Frêne Bio | Complément alimentaire souplesse des articulations [En ligne]. Laboratoires Ilapharm. [cité le 23 mai 2026]. Disponible: <https://www.ilapharm.com/produit/frene-bio/>
142. Consoude — Le dictionnaire [Internet]. [cité 30 déc 2025]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Consoude>
143. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European union herbal monograph on Symphytum officinale L., radix. Amsterdam: EMA; 2024 Jan 31. Report No.: EMA/HMPC/572846/2009 Corr.
144. boneset - Encyclopedia of Life [Internet]. [cité 30 déc 2025]. Disponible sur: <https://eol.org/pages/582578>
145. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment on *Symphytum officinale* L., radix. London : EMA; 2015 May 5. Report No.: EMA/HMPC/572844/2009
146. Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: Results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial - Université de Lille [Internet]. [cité 30 déc 2025]. Disponible sur: <https://lillocat.univ-lille.fr>
147. [En ligne]. Baume à la Grande Consoude • Dr Theiss • Site Officiel; [cité le 24 mai 2026]. Disponible: <https://www.drtheiss.fr/selection-anniversaire/baume-a-la-grande-consoude-100ml/>
148. Cassis — Le dictionnaire [Internet]. [cité 31 déc 2025]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cassis>
149. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Ribes nigrum L., folium. London: EMA; 2017 Sep 19. Report No.: EMA/HMPC/745353/2016.
150. Vidal [Internet]. 2014 [cité 1 janv 2026]. Cassis - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/cassis-ribes-nigrum.html>
151. Cassissier - Société Nationale d'Horticulture de France [Internet]. [cité 31 déc 2025]. Accueil. Disponible sur: <https://www.snhf.org/>
152. Jobin AC. Institut Endobiogenie. 2025 [cité 31 déc 2025]. Cassis (Ribes nigrum): propriétés et bienfaits | Institut d'Endobiogénie. Disponible sur: <https://www.institut-endobiogenie.fr/ressources/cassis/>
153. La pharmacie verte [En ligne]. Aragan Synactifs Flexprotect 60 gélules; [cité le 12 avr 2026]. Disponible: <https://www.lapharmacieverte.com/fr/bien-etre-naturel/complements-alimentaires/confort-articulaire-et-osseux-ca/aragan-synactifs-flexprotect-60-gelules.html>
154. Aragan [En ligne]. FLEX•PROTECT®; [cité le 12 avr 2026]. Disponible: <https://aragan.fr/produits/synactifs/flexprotect/>

155. Arkopharma [Internet]. [cité 2 janv 2026]. Arkogélules® BIO Cassis. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-cassis>
156. Saule — Le dictionnaire [Internet]. [cité 2 janv 2026]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Saule>
157. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Salix [various species including *S.purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.], cortex. London: EMA; 2017 Jan 31. Report No.: EMA/HMPC/80630/2016.
158. Vidal [Internet]. 2012 [cité 2 janv 2026]. Saule blanc - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/saule-blanc-salix-alba.html>
159. [En ligne]. Saule fragile - *Salix fragilis* - Le Jardin du Pic Vert; [cité le 25 mai 2026]. Disponible: <https://www.jardindupicvert.com/arbres/saule-fragile.html#>
160. eFlore [Internet]. Tela Botanica. [cité 2 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
161. Lin CR, Tsai SHL, Wang C, Lee CL, Hung SW, Ting YT, et al. Willow Bark (*Salix* spp.) Used for Pain Relief in Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life*. oct 2023;13(10):2058.
162. Phytostandard® Harpagophytum / Saule -Conseils d'utilisation- PiLeJe - PiLeJe Solutions [Internet]. [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-harpagophytum-saule>
163. Herbiolys Laboratoire [Internet]. [cité 3 janv 2026]. Teinture mère de Saule blanc frais BIO - Phytothérapie Herbiolys. Disponible sur: [https://www.herbiolys.fr/fr/phytotherapie/204-saule-blanc-extrait-de-plante-fraiche-bio-3700550512141.html?srsltid=AfmBOoqtSffOLwHVwLjtgkCXt8mIWM-OZp8vALBxkmPw9yBItED7\\_qzf](https://www.herbiolys.fr/fr/phytotherapie/204-saule-blanc-extrait-de-plante-fraiche-bio-3700550512141.html?srsltid=AfmBOoqtSffOLwHVwLjtgkCXt8mIWM-OZp8vALBxkmPw9yBItED7_qzf)
164. Reine des prés — Le dictionnaire [Internet]. [cité 3 janv 2026]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Reine\\_des\\_pr%C3%A9s](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Reine_des_pr%C3%A9s)
165. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., flos. London: EMA; 2010 Nov 25. Report No.: EMA/HMPC/434894/2010
166. Samardžić S, Arsenijević J, Božić D, Milenković M, Tešević V, Maksimović Z. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 mars 2018;213:132-7.
167. Farzaneh A, Hadjiakhoondi A, Khanavi M, Manayi A, Bahram soltani R, Kalkhorani\* M. *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (Meadowsweet): a Review of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology. *Res J Pharmacogn* [Internet]. juill 2022 [cité 6 janv 2026];9(3). Disponible sur: <https://doi.org/10.22127/rjp.2021.302028.1781>
168. Arkopharma [Internet]. [cité 7 janv 2026]. Arkogélules® BIO Reine des Prés. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-reine-des-pres-bio>
169. Herbiolys Laboratoire [Internet]. [cité 7 janv 2026]. Teinture mère de Reine des prés fraîche BIO - Phytothérapie Herbiolys. Disponible sur: <https://www.herbiolys.fr/fr/phytotherapie/78-reine-des-pres-extrait-de-plante-fraiche-bio-3700550511984.html?srsltid=AfmBOopLsKGTZ4N0m0LtRTaMAy4AbiNn7xZHlr90w0Z86XOUa6yMS9->

170. Curcuma — Le dictionnaire [Internet]. [cité 7 janv 2026]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Curcuma>
171. Vidal [Internet]. 2022 [cité 19 janv 2026]. Curcuma - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>
172. Mesarbustes.com [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Curcuma - Vente plant Curcumin. Disponible sur: <https://www.mesarbustes.fr/curcuma-longa-plant.html>
173. Nikolova-Ganeva KA, Mihaylova NM, Kechidzhieva LA, Ivanova KI, Zarkov AS, Parzhanov DL, et al. The Therapeutic Potential of Phytochemicals Unlocks New Avenues in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 16 juill 2025;26(14):6813.
- 174.
175. Arkopharma [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Arkogélules® Curcuma Pipérine. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-curcuma-piperine>
176. Gingembre — Le dictionnaire [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gingembre>
177. [En ligne]. Zingiberis rhizoma - herbal medicinal product | European Medicines Agency (EMA); 31 déc 2009 [cité le 25 mai 2026]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/zingiberis-rhizoma>
178. Curcuma & Gingembre Naturactive Bio | Naturactive [Internet]. [cité 19 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.naturactive.fr/produits/articulations-douleurs/curcuma-gingembre-naturactive?srsIid=AfmBOoqf4XtChRyYrxZZCq\\_FGkv\\_2z8b7hpZRSDr5UHn2pJslAqf4tdk](https://www.naturactive.fr/produits/articulations-douleurs/curcuma-gingembre-naturactive?srsIid=AfmBOoqf4XtChRyYrxZZCq_FGkv_2z8b7hpZRSDr5UHn2pJslAqf4tdk)
179. Community herbal monograph on Arnica montana L., flos.
180. Fiche détaillée Fleurs des Hautes-Alpes [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.florealpes.com/fiche\\_arnica.php](https://www.florealpes.com/fiche_arnica.php)
181. Arnica — Le dictionnaire [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Arnica>
182. Smith AG, Miles VN, Holmes DT, Chen X, Lei W. Clinical Trials, Potential Mechanisms, and Adverse Effects of Arnica as an Adjunct Medication for Pain Management. *Medicines* [Internet]. 9 oct 2021 [cité 21 janv 2026];8(10). Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2305-6320/8/10/58>
183. [En ligne]. Artensium® - Médicament homéopathique - Boiron; [cité le 12 avr 2026]. Disponible: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/creme>
184. Relais Bio [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Gel à l'Arnica - 100ml - A. Vogel. Disponible sur: [https://www.relaisbio.fr/fr/articulations-os/26751-gel-a-l-arnica-100ml-a-vogel-7610313426560.html?gad\\_source=1&gad\\_campaignid=736236922&gbraid=0AAAAADO58dBp-nW1OS0AF\\_wtAGfcnQKJr&gclid=Cj0KCQiAvOjKBhC9ARIsAFvz5linNdVkh-srpEon5IYxvnuM\\_qtm6AZYmN4llwE11FAPvE4LRdj\\_ws4aAvdMEALw\\_wcB](https://www.relaisbio.fr/fr/articulations-os/26751-gel-a-l-arnica-100ml-a-vogel-7610313426560.html?gad_source=1&gad_campaignid=736236922&gbraid=0AAAAADO58dBp-nW1OS0AF_wtAGfcnQKJr&gclid=Cj0KCQiAvOjKBhC9ARIsAFvz5linNdVkh-srpEon5IYxvnuM_qtm6AZYmN4llwE11FAPvE4LRdj_ws4aAvdMEALw_wcB)
185. Siddiqui MZ. *Boswellia Serrata*, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(3):255-61.
186. Pianto France [Internet]. [cité 28 janv 2026]. *Boswellia* : Rétablir l'équilibre intestinal & articulaire. Disponible sur: <https://www.pianto.fr/boswellia>
187. Mamatha K, Prabhakaran P, Syam Das S, Kanjoormana Aryan M, Thomas J. A full-spectrum *Boswellia serrata* extract with enhanced bioavailability, and its co-delivered system

- with curcumin alleviate pain and stiffness associated with moderate spondylitis: a randomized double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Front Pharmacol.* 2025;16:1577429.
188. Nutripure. *Boswellia : danegrs, effets secondaires et contre-indications* [Internet]. 2023 [cité 28 janv 2026]  
[https://www.nutripure.fr/fr/info/576-boswellia-danger-et-effet-secondaire?utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=FR\\_DSA\\_Acq\\_Multi\\_produits\\_blog&wiz\\_campaign=21309666410&utm\\_content=700240448843&gad\\_source=1&gad\\_campaignid=21309666410&gbraid=0AAAAADD-7nQjud1kJUPShcDLG9dX9RzN\\_&gclid=Cj0KCQiAhOfLBhCCARIsAJPiopM\\_cylkvUd9NebQUo\\_ZLRQZpef1aurfpyUuSZaL7JUHWLpD6pC8nRQaAo0xEALw\\_wcB](https://www.nutripure.fr/fr/info/576-boswellia-danger-et-effet-secondaire?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=FR_DSA_Acq_Multi_produits_blog&wiz_campaign=21309666410&utm_content=700240448843&gad_source=1&gad_campaignid=21309666410&gbraid=0AAAAADD-7nQjud1kJUPShcDLG9dX9RzN_&gclid=Cj0KCQiAhOfLBhCCARIsAJPiopM_cylkvUd9NebQUo_ZLRQZpef1aurfpyUuSZaL7JUHWLpD6pC8nRQaAo0xEALw_wcB)
189. Nutrixeal [Internet]. [cité 28 janv 2026]. Boswemax® – Extrait de *Boswellia serrata* concentré en AKBA. Disponible sur: <https://www.nutrixeal.fr/59-boswemax-boswellia-serrata-concentre-en-akba-350-mg.html>
190. Vidal [Internet]. 2025 [cité 28 janv 2026]. NUTRIXEAL BOSWEMAX *Boswellia serrata* Acides boswelliques gélatineux - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/nutrixeal-boswemax-boswellia-serrata-acides-boswelliques-gel-222800.html>
191. *Boswellia* [Internet]. 2025 [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.therascience.com/fr\\_fr/boswellia-phy405.html?utm\\_term=&cvg\\_source=google&cvg\\_adid=780208870749&cvg\\_cid=22598827674&gad\\_source=1&gad\\_campaignid=22598827674&gbraid=0AAAAAC6z4pC304AIsQQAWKyfX6TZS6UWP](https://www.therascience.com/fr_fr/boswellia-phy405.html?utm_term=&cvg_source=google&cvg_adid=780208870749&cvg_cid=22598827674&gad_source=1&gad_campaignid=22598827674&gbraid=0AAAAAC6z4pC304AIsQQAWKyfX6TZS6UWP)
192. [En ligne]. *Urticae herba* - herbal medicinal product | European Medicines Agency (EMA); 31 déc 2009 [cité le 25 mai 2026]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/urticae-herba>
193. Vidal [En ligne]. *Ortie dioïque* - Phytothérapie; 7 août 2012 [cité le 3 févr 2026]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ortie-dioique-urtica-dioica.html>
194. *eFlore*. Tela Botanica. <https://www.tela-botanica.org/eflore/> (accessed 2026-02-01).
195. Parente R, Paiva-Santos AC, Cabral C, Costa G, et al. *Comprehensive review of Urtica dioica L. (Urticaceae) phytochemistry and anti-inflammatory properties*. *Phytochem Rev.* 2025;24:1591-1628. Published 2024 Jun 20.
196. Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C, Sanders H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med.* juin 2000;93(6):305-9.
197. [En ligne]. *Ortie Feuille Bio Go Phyto*; [cité le 3 févr 2026]. Disponible: [https://www.pharmaciedesdrakkars.com/go-phyto-ortie-feuille-bio?srsId=AfmBOoooVyzce0KlloCXgPmpuoHsZcFeOv66Mg\\_qUFQtYLLqHDok\\_aRM#description](https://www.pharmaciedesdrakkars.com/go-phyto-ortie-feuille-bio?srsId=AfmBOoooVyzce0KlloCXgPmpuoHsZcFeOv66Mg_qUFQtYLLqHDok_aRM#description)
198. Pharma GDD [En ligne]. Biofloral *Ortie Silice Solution buvable Bio @ Pharma GDD* ; [cité le 3 févr 2026]. Disponible: <https://www.pharma-gdd.com/fr/biofloral-ortie-silice-solution-buvable-bio>
199. Michel P, Olszewska MA. Phytochemistry and Biological Profile of *Gaultheria procumbens* L. and Wintergreen Essential Oil: From Traditional Application to Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences* [En ligne].

publisher; 1 janv 2024 [cité le 15 févr 2026];25(1). Disponible: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/565>

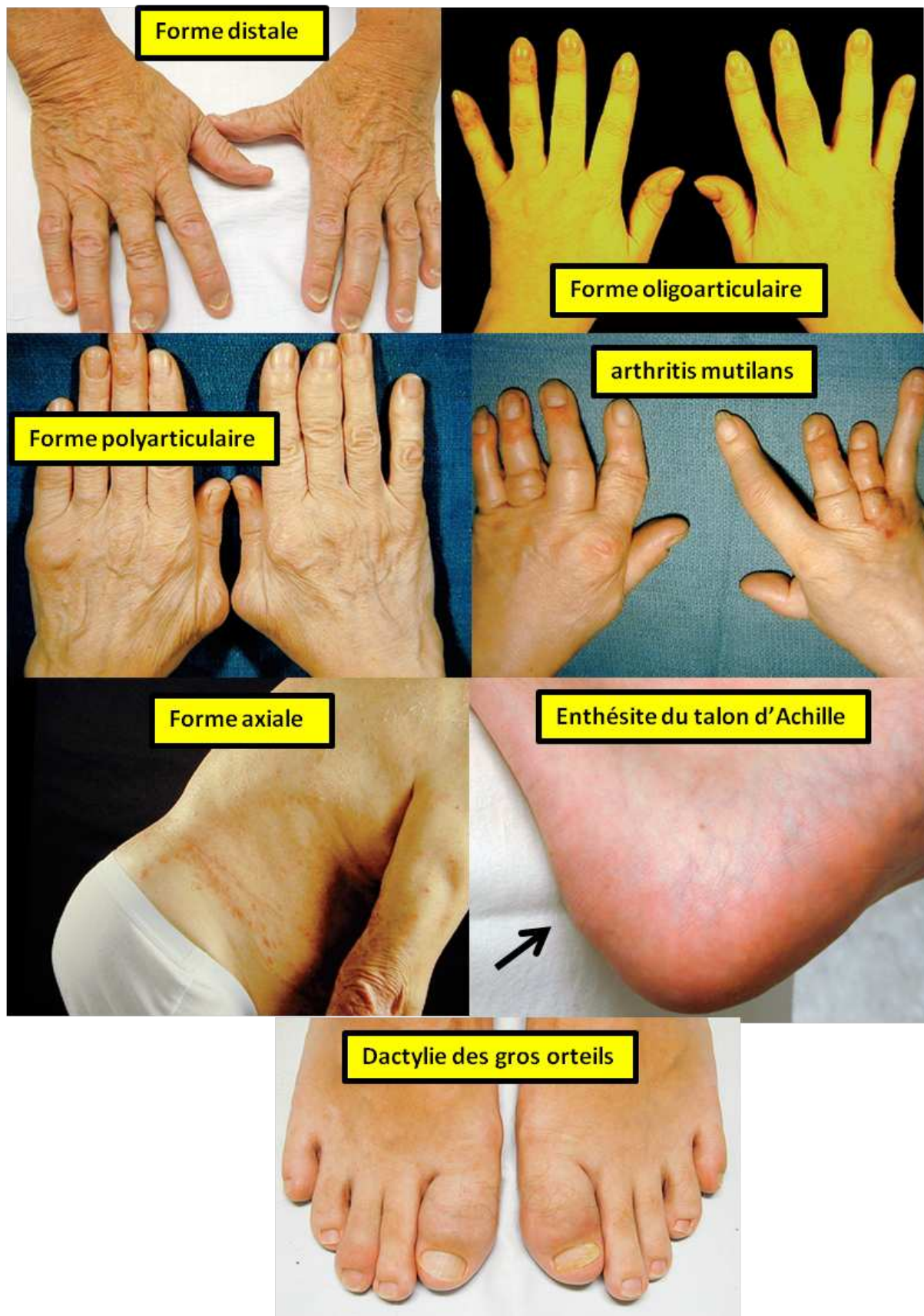
200. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Gaulthérie. Actualités Pharmaceutiques. 1 févr 2017;56(563):57-60.

201. Pranarôm FR [En ligne]. Huile Essentielle de Gaulthérie couchée; [cité le 17 févr 2026]. Disponible: <https://pranarom.fr/products/gaultherie-couchee>

202. [En ligne]. Chondrostéo Gel - 100 ml; [cité le 19 mai 2026]. Disponible: <https://www.granions.fr/chondrosteo-gel-cosmetique-100-ml.html>

## VI - Annexes

**Annexe 1** : Différentes formes d'arthrite psoriasique (55)



**Annexe 2 :** Critères CASPAR (55)

5 critères	Description - explication	Points
<b>I - Psoriasis diagnostiqué</b>		
Présence d'un psoriasis cutané	Présence d'un psoriasis en plaques ou du cuir chevelu diagnostiqué par un dermatologue ou un rhumatologue.	2
Antécédent personnel de psoriasis	Episodes passés de psoriasis, selon le patient ou son médecin de famille, dermatologue ou rhumatologue.	1
Antécédent(s) familial(aux) de psoriasis	Antécédents de psoriasis chez les grands-parents, parents, enfants et/ou petits-enfants (1er et 2e degré).	1
<b>II - Atteinte psoriasique des ongles</b>	Observation, lors de l'examen clinique, d'une atteinte typique des ongles (ex : onychomycose, ongles ponctués ou hyperkératose).	1
<b>III - Facteur rhumatoïde absent</b>	Test négatif, effectué en laboratoire d'analyse, de préférence par méthode ELISA or néphelométrie	1
<b>IV - Dactylie</b>		
Présence d'une dactylie	Constat à l'examen clinique du gonflement d'au moins un doigt entier	1
Antécédent d'une dactylie	selon un rhumatologue précédemment consulté	1
<b>V - Aspect radiologique de construction osseuse proche des articulations</b>	Radiographie des mains et des pieds montrant des ossifications juxta-articulaires (hors ostéophytes)	1

**Annexe 3** : Liste des biosimilaires en rhumatologie

bDMARD								
Anti-TNF-α			Anti IL12/IL-23			Anti-IL17		
Molécule	Bioréférent	Biosimilaire	Molécule	Bioréférent	Biosimilaire	Molécule	Bioréférent	Biosimilaire
Infliximab	Remicade®	Remsima®	Ustekinumab	Stelara®	Absimky®	Secukinumab	Cosentyx®	/
		Zessly®			Eksunbi®	Ixekizumab		
		Inflectra®			Fymskina®			
		Flixabi®			Imuldosa®			
Etanercept	Enbrel®	Benepali®			Otulfi®			
		Erelzi®			Pyzchiva®			
		Lifmior®			Steqeyma®			
		Nepexto®			Uzpruvo®			
Adalimumab	Humira®	Amgevita®			Wezenla®			
		Amsparity®			Yesintek®			
		Hukyndra®						
		Hulio®						
		Hyrimoz®						
		Hfiya®						
		Idacio®						
		Imraldi®						
		Kromeya®						
		Libmyris®						
		Solymbic®						
		Yuflyma®						
Golimumab	Simponi®	/						
Certolizumab	Cimzia®	/						

**Annexe 4** : Questions à poser chez un patient souffrant de lombalgie

- Êtes-vous réveillé par vos douleurs fessières et/ou lombaires ?
- Êtes-vous « rouillé » le matin ?
- Avez-vous été amélioré par les AINS ?
- Avez-vous des douleurs « dans la poitrine » ?
- Avez-vous de la fièvre ?
- Avez-vous eu un orteil ressemblant à une « saucisse apéritif » ?
- Avez-vous mal aux talons ?
- Avez-vous eu des épisodes d'œil rouge ?
- Avez-vous (ou avez-vous eu) du psoriasis ?
- Combien de selles avez-vous par jour ?
- Existe-t-il dans la famille des maladies rhumatologiques (dos, articulations) ou du psoriasis ?



Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2025/2026

**Nom : Gaillet**  
**Prénom : Margot**

**Titre de la thèse :** Accompagnement à l'officine des pathologies articulaires par la phytothérapie : Exemples de l'arthrose, de l'arthrite psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante

**Mots-clés :** Articulation, arthrose, arthrite psoriasique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, phytothérapie, harpagophytum, gaulthérie, ortie, boswellia, arnica, gingembre, curcuma, reine des prés, saule, cassis, consoude, ashwagandha, biothérapies

---

**Résumé :** L'IFOP estime que huit français sur dix souffriront de douleurs articulaires dans leur vie. Or, en fonction des pathologies, les traitements peuvent être plus ou moins lourds, avec parfois des effets indésirables importants. De plus, ces pathologies impactent négativement le quotidien du patient ; c'est pourquoi on retrouve souvent à l'officine des patients venant chercher des conseils et des traitements complémentaires, non pas alternatifs.

En outre, le recours à la phytothérapie est en pleine croissance à l'officine. En effet, les patients sont demandeurs de traitements naturels pouvant les soulager sans trop d'effets indésirables. Ainsi, les laboratoires commercialisent de plus en plus de gammes et de produits, avec des compositions pouvant varier d'un produit à l'autre.

Le but de cette thèse est, dans un premier temps, de comprendre ces quatre grandes pathologies et leur physiopathologie. Puis, en s'appuyant sur les données de la littérature scientifique, le but est d'évaluer l'efficacité des plantes les plus fréquemment retrouvées dans les produits à base de plantes destinés à leur prise en charge.

Enfin, un questionnaire a été élaboré pour évaluer les pratiques observées sur le terrain et le ressenti des patients à l'égard de la phytothérapie.

---

**Membres du jury :**

**Président :** SAHPAZ Sevser, professeur de pharmacognosie à l'UFR3S - Pharmacie de l'université de Lille

**Assesseurs :**

- Dr HERMANN Emmanuel - Maître de Conférence en immunologie à l'UFR3S - Pharmacie de l'université de Lille
- DURIEZ Lou - Pharmacien titulaire de la Pharmacie du Blanc Four à Roncq