

Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. : une plante ancienne aux propriétés nouvelles

Benjamin Delfaut

▶ **To cite this version:**

Benjamin Delfaut. Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. : une plante ancienne aux propriétés nouvelles. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01845371

HAL Id: dumas-01845371

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845371

Submitted on 20 Jul 2018

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018 N°71

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Juillet 2018

Par **Benjamin DELFAUT**

Né le 02 Octobre 1991 à Bordeaux (Gironde)

Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. : Une plante ancienne aux propriétés nouvelles

Directeur de thèse

Dr. Catherine CHEZE

Jury

Dr. Catherine CHEZE	Maître de conférences	Président
Dr. Françoise AMOUROUX	Pharmacien d'officine	Membre du jury
Dr. François PETITET	Docteur en Pharmacie	Membre du jury

REMERCIEMENTS

Au Président du jury et directeur de thèse, Madame Catherine CHEZE,

Je vous adresse tous mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury ainsi que d'encadrer et relire mon travail. Je vous remercie pour la qualité et la rigueur de vos enseignements de pharmacognosie et de nutrition, ainsi que pour votre implication auprès de la filière officine. Je salue votre disponibilité, votre bienveillance et votre humanité, toujours au service des étudiants.

Aux membres du jury,

À Madame Françoise AMOUROUX,

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de juger mon travail de thèse. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour l'investissement dont vous avez fait preuve auprès de la filière officine en pleine réforme. Votre dynamisme, votre passion pour l'exercice officinal, votre expérience du terrain ainsi que votre pédagogie sont autant d'atouts qui font naître des vocations chez les étudiants, et personnellement ont renforcé mon attrait pour cette belle profession.

À Monsieur François PETITET,

Je vous exprime toute ma gratitude d'une part pour avoir accepté d'être membre du jury ; et d'autre part pour la pertinence de vos propos, les critiques constructives émises à l'égard de mon travail et pour vos encouragements. Par ailleurs, je vous suis sincèrement reconnaissant de m'avoir permis de prendre part à l'aventure Herbéo. Vous m'avez offert bien plus qu'un simple emploi : vous avez galvanisé ma passion naissante pour l'herboristerie et permis de devenir un homme meilleur. Je salue votre joie de vivre, votre générosité et votre humilité.

À Maman,
Pour ton soutien sans faille et le temps consacré à relire le manuscrit, pour ta présence, tes encouragements et ton amour,

À Papa,
Pour ta confiance, pour avoir toujours cru en moi, pour tes encouragements et ton amour,

Merci à tous les deux pour m'avoir toujours poussé à la curiosité et permis de réaliser tout ce que j'ai souhaitais entreprendre,

À Sarah, mon Ange,
Pour tout l'amour que tu me donnes, ta présence rassurante, ton soutien au quotidien, tes encouragements ainsi que la patience dont tu as fait preuve durant ces derniers mois ; pour ton grain de folie qui te caractérise et que j'aime tant, pour me rendre meilleur et un peu plus heureux chaque jour que la Vie nous offre,

À mes frères et sœur,
Pour avoir toujours cru en moi, pour l'aide et le soutien que vous m'avez apportés tout au long de mes études ainsi que pour tous ces moments de distraction,

À Axelle,
Pour le temps que tu as consacré à la relecture appliquée de ma thèse,

À Edith,
Pour ta bienveillance et ton soutien, pour ta générosité et tous ces échanges enrichissants,

À tous les copains,
En particulier à mes anciens colocs Grég et Olie, nous avons vécu ensemble en toute quiétude des moments intenses et des fous rires en tout genre,
À Maju et Mathieu, Martin et Margaux, pour vos encouragements et pour tous les moments de distraction partagés qui m'ont permis de mieux avancer dans mon travail par la suite,
À mon cher Galou, mon camarade d'étude, je salue ton intelligence, ton esprit, ton humour, et je te remercie pour tous les moments passés à tes côtés pendant ce périple des études de pharmacie,
À Méli, ma binôme et de loin ma réunionnaise préférée, je n'aurai pas pu trouver une meilleure camarade de TP, je suis heureux d'avoir pu passer tout ce temps avec toi à cogiter, calculer, maniper, rédiger...mais aussi à rire et profiter. Merci pour tous ces souvenirs et pour tous ceux à venir,
À mon cher Pierrot, qui a toujours été là quand j'étais dans le besoin, et pour qui j'ai une profonde reconnaissance,

À mes Grands-parents,
Pour votre bienveillance, pour votre bonté, votre générosité, votre partage d'expériences de vie, vos conseils avisés et votre humilité ; pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises et qui donnent un sens à ma vie. MERCI

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES....7
LISTE DES TABLEAUX....9
LISTE DES ABRÉVIATIONS....10
INTRODUCTION....12

Ière PARTIE : HISTOIRE D'UN USAGE TRADITIONNEL MILLÉNAIRE....13

1.1 - Botanique et biologie....15
1.2 - Recueil de la drogue....19
1.3 - Usage traditionnel....20
1.3.1 En Inde....21
1.3.2 En Chine....25
1.3.3 Durant l'Antiquité, en Égypte....27
1.3.4. L'essor du commerce de l'encens indien, dans les grandes civilisations de l'Antiquité....28
1.3.5. Au Moyen-Âge, en Europe....31
1.3.6. Les principes actifs isolés, une nouvelle façon de penser les sciences médicales et pharmaceutiques....31
1.4 - Utilisation contemporaine de l'encens indien....32
1.4.1. Contexte mondial des produits utilisés en médecine traditionnelle....32
1.4.2. En Inde....34
1.4.3. En Chine....34
1.4.4. Aux États-Unis d'Amérique....35
1.4.5. Au Canada....35
1.4.6. En Europe....36

IIème PARTIE : CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE LA DROGUE....42

2.1 - Description de la drogue....43
2.1.1. Description macroscopique....43
2.1.2. Description microscopique....44
2.2 - Identification de la drogue....44
2.3 - Composition chimique....47
2.3.1. Huile essentielle ou volatile....47
2.3.2. La gomme....54
2.3.3. La résine....54
2.4 - Extraction des principes actifs de l'exsudat....57

IIIème PARTIE : LES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DE *BOSWELLIA SERRATA*....58

3.1 - Données pharmacocinétiques sur le *Boswellia serrata*....59
3.1.1 Absorption....59

3.1.2. Distribution 62
3.1.3. Métabolisation 63
3.1.4. Élimination 64
3.1.5. Focus sur Casperome®, une formulation originale qui améliore les paramètres pharmacocinétiques 64
3.1.6. Focus sur une formulation nanoparticulaire d'AKBA 69
3.2 - Données toxicologiques sur le *Boswellia serrata* 70
3.2.1. Toxicité aiguë, toxicité subaiguë, toxicité chronique 70
3.2.2. Carcinogenèse 71
3.2.3. Mutagenèse 71
3.2.4. Reprotoxicité 71
3.3 - Sécurité d'emploi chez l'Homme 71
3.4 - Activité analgésique de *Boswellia serrata* 72
3.4.1. Chez l'animal 72
3.4.2. Chez l'Homme 73
3.5 - Activité anti-inflammatoire des acides boswelliques et intérêt en rhumatologie 74
3.5.1. *In vitro* 74
3.5.2. Chez l'animal 76
3.5.3. Chez l'Homme 79
3.6 - Intérêt du *B. serrata* en pneumologie, dans l'asthme 92
3.6.1. Généralités sur l'asthme 92
3.6.2. Physiopathologie de l'asthme 93
3.6.3 Prise en charge des patients asthmatiques 94
3.6.4 Suivi et adaptation du traitement 95
3.6.5 Traitement médicamenteux de l'asthme 96
3.6.6 L'éducation thérapeutique du patient asthmatique 100
3.6.7 Efficacité de *B. serrata* dans l'asthme 100
3.7. Intérêts du *Boswellia serrata* en hépato-gastro-entérologie 102
3.7.1 Effet hypolipémiant des acides boswelliques chez l'animal 102
3.7.2 Effet anti-ulcérogène des acides boswelliques chez l'animal 103
3.7.3 Evaluation du *B. serrata* chez des patients atteints de la maladie de Crohn 103
3.7.4 Evaluation du *B. serrata* chez des patients atteints de colite ulcéreuse 106
3.8 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en dermatologie 108
3.9 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en stomatologie 110
3.10 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en cancérologie 110
3.10.1. *In vitro* 110
3.10.2. Chez l'animal 112

3.10.3. Chez l'Homme 113
3.11 - Intérêt de la résine de *B. serrata* en neurologie 115
3.11.1. *In vitro* 115
3.11.2. Chez l'animal 115
3.11.3. Chez l'Homme 116
3.12 - Données sur l'huile essentielle de *B. serrata* 118
3.12.1. Propriétés au regard des constituants de l'huile essentielle 119
3.12.2. Indications au regard des propriétés 122
3.12.3. Modes d'utilisation de l'huile essentielle 123
3.12.4. Précautions d'emploi de l'huile essentielle 123
3.12.5. Contre-indications de l'huile essentielle 123
CONCLUSION 126
BIBLIOGRAPHIE 128
ANNEXES 141

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cladogramme des Angiospermes, d'après la quatrième version de la classification botanique *Angiosperms phylogeny Groups* (APG IV) ……15

Figure 2 : Répartition géographique du *Boswellia serrata* en Inde ……16

Figure 3 : Branche séchée de *Boswellia serrata* ……17

Figure 4 : Inflorescence de *Boswellia serrata* ……18

Figure 5 : Exsudation provoquée de l'oléo-gommo-résine du tronc d'un *Boswellia sp*…..20

Figure 6 : Spécimen de *Boswellia serrata* en Inde ……21

Figure 7 : Gomme résine exsudée du tronc de *Boswellia serrata*……43

Figure 8 : Schéma d'une plaque de CCM réalisée selon la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne, à partir d'une solution témoin d'AKBA et de KBA et d'une solution de résine de *B. serrata* ……45

Figure 9 : Schéma des chromatogrammes attendus, d'après la procédure de CCM décrite dans la monographie du *B. serrata* de la Pharmacopée ayurvédique de l'Inde ……46

Figure 10 : Constituants de l'HE de *B. serrata*, classés par familles chimiques ……48

Figure 11 : Chromatogramme typique de l'HE de B. serrata sur une colonne DB-5 ……51

Figure 12 : Représentation chimique du toluène …… 51

Figure 13 : Représentation chimique du hashishène ……52

Figure 14 : Représentation chimique de l'α-thujène ……52

Figure 15 : Représentation chimique de l'α-pinène …… 52

Figure 16 : Représentation chimique de la β-thujone ……53

Figure 17 : Représentation chimique du méthylchavicol ……53

Figure 18 : Représentation chimique du méthyleugénol ……53

Figure 19 : Représentation chimique de l'élémicine ……53

Figure 20 : Représentation chimique du β-bourbonène ……54

Figure 21 : Représentation chimique du kessane ……54

Figure 22 : Représentation chimique du serratol ……54

Figure 23 : Les principaux acides boswelliques présents dans la résine du *B. serrata* ….56

Figure 24 : Les principaux acides tirucalliques présents dans la résine du *B. serrata* ….57

Figure 25 : Quantification de la perte de cartilage chez la souris, après traitement topique par un placebo, traitement per os à 10mg/kg d'acides boswelliques, et traitement topique par une pommade à 5% d'acides boswellique ……62

Figure 26 : Schéma d'une formulation liposomale d'un extrait de *B. serrata* ……..……..65

Figure 27 : Concentrations plasmatiques moyennes du KBA, de l'AKBA et du βBA chez le rat après l'administration orale de 240mg/kg d'extrait non formulé de *B. serrata* [BE (nf)] et Casperome® (Csp) à des doses équimolaires (em) et de poids équivalent (ew)……..……66

Figure 28 : Concentration plasmatique totale en fonction du temps, après une ingestion unique d'un extrait de *B. serrata* ……..……..68

Figure 29 : Distributions tissulaires moyennes de l'AKBA 2 heures et 6 heures après l'injection intraveineuse sur des rats ……69

Figure 30 : Courbe de la concentration plasmatique de l'AKBA en fonction du temps pour l'AKBA non formulé et pour l'AKBA chargé sur des nanoparticules ……..……..70

Figure 31 : Schéma synthétique de la biosynthèse des eicosanoïdes ……..74

Figure 32 : Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique de la PR ……..83

Figure 33 : Progression de la gonarthrose ……..87

Figure 34 : Variation du diamètre de la lumière bronchique sujet sain *versus* patient asthmatique ……92

Figure 35 : La physiopathologie de l'asthme, approche immunologique ……..94

Figure 36 : Approche par augmentation progressive du traitement de l'asthme ……98

Figure 37 : Graphique représentant le nombre d'inhalations hebdomadaires au cours de l'étude, dans le groupe qui a utilisé Casperome® et dans le groupe témoin ……101

Figure 38 : Synthèse de HKBA et de BKBA à partir de KBA ……112

Figure 39 : Images de résonance magnétique (T2 pondéré) d'un patient du groupe ayant reçu l'extrait de *B. serrata*, avec métastase cérébrale d'un adénocarcinome du poumon……..114

Figure 40 : Les principaux carbures monoterpéniques présents dans l'HE de *B. serrata* ……119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : identification de la drogue de *Boswellia serrata* ……44

Tableau 2 : principales caractéristiques physico-chimiques de l'HE d'encens indien obtenue par distillation de l'oléo-gommo-résine exsudée du tronc de *B. serrata* ……47

Tableau 3 : Caractéristiques physiques des principaux acides boswelliques ……55

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques des principaux acides boswelliques ……67

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'AKBA et de l'AKBA chargé sur des nanoparticules, après une injection intraveineuse à des rats ……69

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des essais conduits chez l'animal pour démontrer l'effet analgésique du *B. serrata* ……73

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des essais conduits chez l'animal pour démontrer l'activité anti-inflammatoire du *B. serrata* ……77

Tableau 8 : Les traitements d'action immédiate dans la PR ……80

Tableau 9 : Les traitements de fond utilisés dans la PR ……81

Tableau 10 : Rôle des adipokines dans l'arthrose ……89

Tableau 11 : Vérification du contrôle de l'asthme (d'après GINA 2015) ……95

Tableau 12 : Résumé des propriétés, indications, contre-indications, et modes d'utilisation à privilégier pour l'HE de *B. serrata*……124

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-LOX/12-LOX : 5-lipoxygénase, 12-lipoxygénase

AASQA : association agréée de surveillance de la qualité de l'air

αBA : acide α-boswellique

AαBA : acide 3-O -acétyl-α-boswellique

AβBA : acide 3-O-acétyl-β-boswellique

ACT : *asthma control test*

AFPRAL : association française pour la prévention des allergies

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AKBA : Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique

ALBA-NP : AKBA formulé sur des nanoparticules

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANDAR : association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde

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

APSI : allergène préparé pécifiquement pour un individu

ARNm : acide ribonucléique messager

AUC : *area under curve*

AVC : accident vasculaire cérébral

BAAC : agoniste β2-adrénergique d'action courte

BAAP : agoniste β2-adrénergique d'action prolongée

βBA : acide β-boswellique

BKBA : acide butyryl-11-céto-β-boswellique

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BVMT : *brief visuospatial memory test*

CCM : chromatographie sur couche mince

CDAI : *Crohn's disease activity index*

CCP : peptide cyclique citrulliné

COWA: *controlled oral word association*

COX-1/COX-2 : cyclo-oxygénase 1/cyclo-oxygénase 2

CMI : concentration minimale inhibitrice

CRP : *C-reactive protein*

CSI : corticostéroïde Inhalé

CSP : code de la santé publique

CVLT : *California verbal learning test*

DEP : débit expiratoire de pointe

DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DMARD : *disease-modifying anti-rheumatic drugs*

DPP-4 : dipeptidyl peptidase 4

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

EFSA : *european food and safety agency*

ELH : élastase leucocytaire humaine

EMA : *european medicines agency*

EPA : effet post-antibiotique

ESCOP : *european scientific cooperative on phytotherapy*

ETP : éducation thérapeutique du patient

FDA : *food & drug administration*

FPS : facteur de protection solaire

GINA : *global initiative for asthma*

HAQ : *health assessment questionnaire*

HAS : haute autorité de santé

HE : huile essentielle

HETE : acide hydroxyeicosatétraénoïque (et dérivés)

HKBA : acide hexanoyloxy-11-céto-β-boswellique

HMPC : *herbal medicinal products commitee*

HSV : *herpex simplex virus*

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

IIMI : institut indien de médecine intégrative

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

iNOS : *inductible nitric oxide synthase*

IQAs : indice de la qualité de l'air simplifié

IRCH : *international regulatory cooperation for herbal medicines*

IRM : imagerie par résonance magnétique

JAK : *janus kinase*

J.-C. : Jésus-Christ

JOL : jugement de l'orientation de lignes

KBA : acide 11-céto-β-boswellique

Ke : constante d'élimination

LCSQA : laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air

LT : leucotriènes (LTB4 : leucotriène B4)

MEP : méthylérythritol phosphate

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MMP : métalloprotéases

mPGES-1 : *microsomal prostaglandine E synthase-1*

MRP : *MDR-related-proteins*

MRT : *mean residence time*

MTC : médecine traditionnelle chinoise

MVA : mévalonate

NFκB : *nuclear factor –kappa* B

NO : *nitric oxide*

OATP : *organic-anion-transporting polypeptide*

OMS : organisation mondiale de la santé

PASAT : *paced auditory serial addition test*

P-GP : glycoprotéine P

PG : prostaglandine (PGE2, PGI2, etc.)

PR : polyarthrite rhumatoïde

RCH : rectocolite hémorragique

REACH : *registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals*

Rf : facteur de rétention

RGO : reflux gastro-œsophagien

SDMT : *symbol digit modalities test*

SEP : sclérose en plaques

SEP-RR : sclérose en plaques rémittente récurrente

SNC : système nerveux central

STAT : *signal transducers and activators of transcription*

$T_{1/2}$: temps de demi-vie

TLR : *toll-like receptor*

TNFα : t*umor necrosis factor α*

tri D-KEFS : tri du Delis Kaplan executive function system

UFC : unité formant colonie

UV : ultraviolet

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

VEMS : volume expiratoire maximale par seconde

WHA : *world health assembly*

INTRODUCTION

Les premiers usages de l'encensement remontent à plusieurs millénaires. En Inde, les vertus de l'encens indien furent découvertes précocement par l'Homme, qui apprit à l'employer, au même titre que des dizaines d'autres substances, dans un contexte médico-religieux, posant les fondements de ce qui deviendra la médecine ayurvédique, sans doute une des médecines les plus anciennes de l'Humanité. Tous les encens du monde devinrent au fil du temps des substances précieuses, tant la symbolique sacrée et religieuse prit de l'ampleur ; cela leur valut de traverser les âges jusqu'à aujourd'hui et de répandre leur usage largement sur l'ensemble des continents.
La médecine moderne s'intéresse depuis quelques décennies aux médecines traditionnelles. La pharmacologie et la clinique modernes, appuyées par un ensemble de progrès techniques et technologiques, ont tenté de démontrer scientifiquement les effets de l'encens indien sur la santé, afin de légitimer son usage thérapeutique traditionnel. Certaines indications millénaires ont ainsi pu être confirmées. Dans bien des cas, les preuves apportées n'ont pas été suffisamment robustes pour valider son usage médical. Depuis quelques années, les progrès de formulation galénique ont permis d'obtenir des résultats inédits pour l'encens indien, permettant d'ouvrir la voie à de nouvelles recherches en qualité d'outil thérapeutique.
Aussi, les sociétés actuelles élaborent désormais un cadre législatif visant une harmonisation internationale, pour reconnaître officiellement le statut des médicaments traditionnels. Ainsi, la garantie de la qualité des substances et de leur efficacité seront assurées, et la sécurité des patients préservée.

Dans une première partie, seront abordés la description botanique du *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr., l'usage traditionnel millénaire de l'encens indien au travers des différentes cultures qui l'ont employé, ainsi qu'un état des lieux de l'usage actuel de l'encens indien.

Dans une deuxième partie, la caractérisation physico-chimique de la drogue issue du *Boswellia serrata* et sa composition seront décrites.

Enfin dans une troisième partie, à travers une revue de la littérature scientifique concernant *Boswellia serrata* seront abordés les essais *in vitro* jusqu'aux études cliniques dans des domaines d'activité variés, de la pharmacologie à la toxicologie, en passant par la pharmacocinétique et les innovations galéniques.

Ière PARTIE : HISTOIRE D'UN USAGE TRADITIONNEL MILLÉNAIRE

La compréhension de l'usage traditionnel est tout aussi importante que la démonstration scientifique d'un effet.

Les plantes médicinales font partie intégrante de l'Histoire de l'humanité. À ce titre, l'arbre à encens indien et plus précisément sa résine fait partie des premières substances naturelles que l'Homme apprit à employer. Par l'observation des éléphants - animaux aussi robustes que majestueux - qui se nourrissaient des branches de l'arbre à encens indien, la symbolique forte du potentiel de cette espèce végétale sur le vivant s'ancra naturellement dans la culture traditionnelle indienne. L'Homme commença à recueillir l'encens aromatique exsudé de son tronc pour le brûler lors de cérémonies religieuses, dans un but de transmission de la force de l'arbre à l'humain, et pour communiquer avec les divinités. La médecine ayurvédique ou médecine traditionnelle indienne, pionnière en matière de science de la santé, se développa sur des fondements sacro-religieux. La substance empreinte de magie que constitue la résine de l'arbre à encens fut progressivement employée à des fins thérapeutiques. La précieuse matière aromatique s'imposa progressivement comme un ingrédient médicinal à part entière, et grâce à l'expérience des propriétés variées lui furent attribuées. La substance issue du végétal fut utilisée pour soulager des inflammations, des douleurs, ainsi que pour traiter des infections et cicatriser des plaies. Les vertus médicinales de la résine du *Boswellia serrata* furent transmises et reconnues par la suite à travers le monde et les âges jusqu'à nos jours.

Dans cette première partie, une description botanique de l'arbre à encens indien sera énoncée. Ensuite, l'usage traditionnel de la plante au fil des âges et des civilisations sera détaillée. Enfin, le contexte règlementaire et le cadre législatif particulier dans lequel s'inscrit aujourd'hui l'encens d'Inde sera évoqué, dans toute sa complexité.

1.1 - Botanique et biologie

*Boswellia serrat*a Roxb. ex Colebr. est un arbre à encens appartenant aux dicotylédones, au clade des Malvidées, à l'ordre des Sapindales, et à la famille des Burseraceæ (Figure 1).

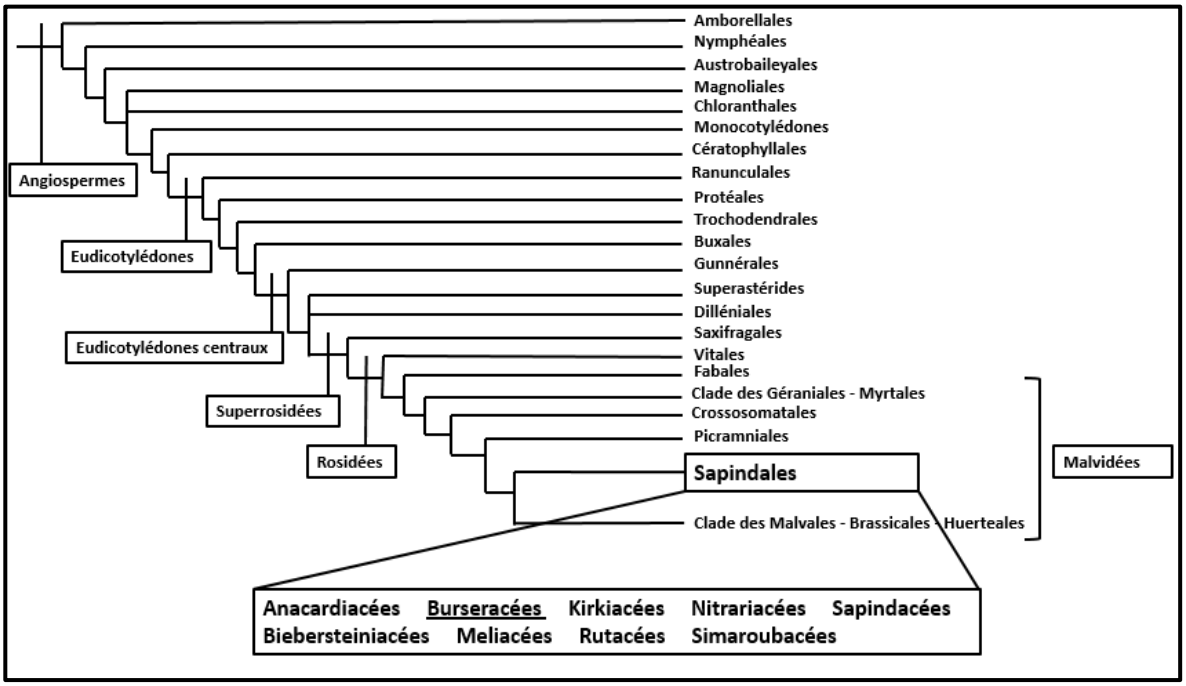


Figure 1 : Cladogramme des Angiospermes, d'après la quatrième version de la classification botanique *Angiosperms phylogeny Groups* (APG IV)

Cette famille botanique est présente notamment dans les régions subtropicales à tropicales d'Asie, d'Afrique et des Amériques. Elle regroupe près de 755 espèces d'angiospermes répertoriées dans 19 genres distincts. Les arbres de la famille des Burseraceæ sont globalement des arbres des tropiques secs, producteurs d'encens ou de myrrhe; ils sont remarquables par l'écorce qui s'exfolie finement et qui exsude des oléorésines gommeuses et odorantes employées pour leurs propriétés balsamiques. En outre, la famille des Burseraceæ est parfois appelée « *torchwood* », en référence à ces exsudats que l'Homme recueille depuis des millénaires et brûle cérémonieusement. Le genre *Boswellia* comprend plus de 30 espèces et de nombreuses sous-espèces. *Boswellia serrata* est originaire du nord-ouest de l'Inde et du Pakistan, où il pousse dans les zones arides et montagneuses. Cet arbre affectionne les collines et les pentes sèches, et plus généralement les sols graveleux, à une altitude comprise entre 275 et 900 mètres. Il a été observé en Inde dans les États de Pendjab, Uttar Pradesh, Bihar, Rajasthan, Madhya Pradesh, Gujarat. Il est également retrouvé plus au sud, notamment dans les forêts montagneuses sèches de l'État d'Andhra Pradesh et de l'État de Maharashtra. Enfin plus au sud encore, il est endémique dans les zones forestières issues des régions les plus

sèches des États de Karnataka et Tamil Nadu (Figure 2 ci-après). Il a été implanté en Afrique du Nord et au Moyen-Orient.

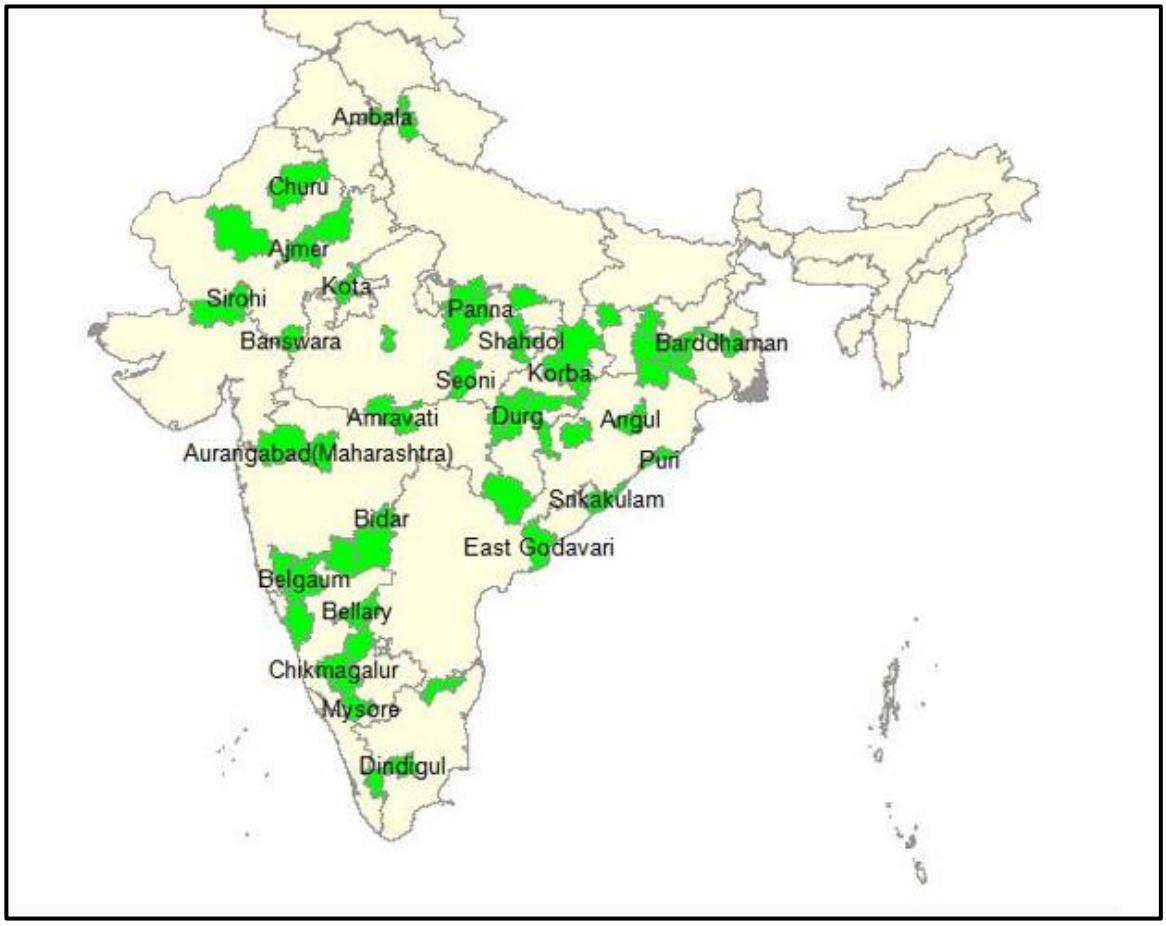


Figure 2: Répartition géographique du *B. serrata* en Inde (zones colorées en vert) [1]

Boswellia serrata Roxb. ex Colebr.***, Boswellia serrata var. glabra*** Roxb**.** et ***Boswellia thurifera*** Roxb*.* représentent une seule et même espèce, il s'agit de synonymes pour qualifier le même arbre. Dans la suite du manuscrit, l'abréviation « *B.* » sera utilisée pour désigner le genre *Boswellia*.

La taille de cet arbre est généralement de six à sept mètres, bien que certains spécimens puissent atteindre les dix-huit à vingt mètres ; la circonférence de son tronc est d'environ un à deux mètres. [2-5]



Figure 3 : branche séchée de *Boswellia serrata* [1]

L'écorce est épaisse (environ une douzaine de millimètres) et parfumée, allant du vert-grisâtre presque cendré au rougeâtre, avec une couche de chlorophylle sous une fine pellicule blanchâtre, qui se détache finement en s'écaillant lui conférant un aspect tacheté. Des canaux sécréteurs résinifères sont présents dans l'écorce et servent à l'élaboration et au stockage d'une gommo-résine. Les ramifications de cet arbre présentent un gonflement annulaire à intervalles réguliers. Les feuilles, disposées aux extrémités des rameaux, sont caduques, alternes, composées et imparipennées. Elles ont une longueur variable, comprise entre quinze et quarante centimètres ; l'axe des feuilles est pubescent. Chaque feuille comporte généralement entre huit et vingt-trois folioles sessiles. De forme oblongue, les folioles sont généralement ovales ou lancéolées, les bords sont plus ou moins profondément dentelés et l'apex est obtus ; le degré de pubescence des folioles reste variable. *B. serrata* est une espèce dioïque. Les fleurs, de petite taille, s'organisent de façon à ressembler à des panicules, disposées aux extrémités des rameaux. En se rapprochant de l'inflorescence, on remarque qu'il s'agit d'un ensemble d'épis axillaires dressés. Les fleurs sont unisexuées, à symétrie radiale (actinomorphes) et parfumée. Le calice est libre ; la corolle, comporte cinq pétales charnus et allongés, de couleur crème ou avec une teinte rosée. La présence d'un disque nectarifère est un caractère remarquable (commun à l'ensemble du clade des Malvidées). En forme de coupe, les pétales embrassent la base de l'ovaire, inséré, ainsi que les étamines, à son pourtour. Les étamines sont au nombre de dix, à filets alternativement plus courts. Le style court et unique est

cylindrique et le stigmate trilobé. L'arbre produit des capsules d'un peu plus d'un centimètre. Ces fruits secs déhiscents comportent trois côtes, trois loges, trois valves cordiformes ; chaque loge renferme une graine solitaire sans albumen.
En Inde, les fleurs blanches apparaissent en grappes aux extrémités des branches, de fin janvier à avril (Figure 4). Parfois, les fleurs peuvent apparaître avant la chute des feuilles anciennes, ou après l'apparition de nouvelles feuilles. Les fruits mûrissent en mai-juin. Les feuilles deviennent jaunes à brun clair et tombent presque toutes vers le mois de décembre. Les nouvelles feuilles apparaissent ensuite en mai-juin. [2-8]



Figure 4 : inflorescence de *B. serrata* [1]

Les exsudats des Burseraceae prennent naissance dans les conditions normales de la végétation, comme de véritables produits de sécrétion. Ils sont localisés dans certains tissus ou accumulés, en quantités relativement faible, dans des organes spéciaux, différenciés au double point de vue anatomique et physiologique (canaux résinifères). Ces substances exsudées se forment également par destruction d'éléments histologiques et s'écoulent (parfois abondamment) au niveau des blessures ou plaies accidentelles. L'exsudation est un mécanisme naturel dont se servent les plantes pour cicatriser leurs blessures. De plus, ils sont une protection contre des infections (fongiques, bactériennes ou virales). Nous verrons ultérieurement que les oléo-gommo-résines ont d'autres fonctions au sein du végétal, et tout particulièrement chez les Burseraceae.

1.2 - Recueil de la drogue

L'oléo-gommo-résine qui s'exsude du tronc du *B. serrata* est souvent appelée «boswellie». Or, le mot «boswellie» (ou *Olibanum* en anglais) est un terme générique qui fait aussi référence à la résine produite par un certain nombre d'autres espèces du genre *Boswellia* : *B. carteri* Birdw. ou *B. sacra* Flueck. (péninsule Arabique, Somalie, Éthiopie), *B. dalzielii* Hutch. (Afrique sahélienne), *B. frereana* Birdw. (Nord de la Somalie, Yémen, Oman), *B. rivae* Engl. (Érythrée, Éthiopie), *B. papyrifera* Hochst. (Éthiopie, Soudan, Érythrée) ou encore *B. neglecta* S.Moore (Afrique de l'Est).

Parmi toutes les espèces connues de *Boswellia*, la plus connue est sans aucun doute *B. carteri* (encens véritable, encens oliban). Il n'est pas rare de confondre les deux espèces, y compris dans la littérature.

L'étymologie la plus probable du vieux mot français *oliban* vient du grec ancien *λιβαηος* (prononcer « *libanos* ») joint à l'article défini *ó*. *Libanos* aurait pour radical λείβω, leíbô qui signifie « verser » et λιβάς, libas qui se traduit par « goutte » – par allusion à l'écoulement de cette résine. En hébreu, on retrouve le radical *lebownah* ou *lebonah* (prononciation phonétique : /leb-o-naw'/) qui désigne l'encens. Certains prétendront que le terme *oliban* fait référence à *oleum Libani*, quoi qu'il en soit certain que l'encens ne vienne pas du Liban. Quant au mot *encens*, il dérive du latin *incensum*, qui signifie « substance que l'on brûle ».

L'ensemble des termes employés à travers le monde pour désigner l'encens indien sont listés en annexe 1.

L'encens des *Boswellia spp.* est une oléo-gommo-résine, récoltée en pratiquant une incision peu profonde dans le tronc ou les rameaux de l'arbre et en retirant une étroite bande d'écorce (de 10 à 20 cm). L'instrument traditionnel utilisé pour pratiquer les incisions se nomme « *mengaff* ». Il s'en écoule une sève laiteuse, qui coagule au contact de l'air et que l'on ramasse ensuite à la main.

Après une bonne dizaine d'année de croissance, l'arbre devient exploitable. Ce sont les arbres mâles qui sont exploités pour leur résine. Les récoltes sont limitées à deux par an (d'août à octobre, et de décembre-janvier à mars). Le reste de l'année, les arbres sont laissés au repos, ce qui permet de produire une oléo-gommo-résine de meilleure qualité. Les sécrétions résineuses sont recueillies pendant les quinze jours qui suivent l'incision. Elles sont mises à sécher au minimum trois mois, puis sont triées à la main selon des critères de qualité, de couleur, de flaveur, de forme et de taille des cristaux. Un arbre donne en moyenne 1 à 5 kg de résine par an. Les gouttes de résine séchées sont appelées « larmes d'encens ». Selon le climat et l'espèce exploitée, l'encens peut avoir des aspects assez différents (Figure 5).



Figure 5 : exsudation provoquée de l'oléo-gommo-résine du tronc d'un *Boswellia sp.* [1]

1.3 - Usage traditionnel

Depuis les tous premiers âges de l'histoire, les plantes et les produits végétaux ont été la principale source de nourriture, d'abri et de matériel de transport, de vêtements, de parfums, de saveurs et d'ingrédients de substances médicinales pour l'humanité. Dans ce contexte, les résines naturelles ont joué un rôle important. Elles ont été utilisées comme adhésifs, comme ingrédients de préparations cosmétiques, pour leur parfum dans les rituels quotidiens et les cérémonies religieuses, pour les matériaux de revêtement et pour leurs différents effets médicinaux.
Dans l'antiquité, les Hindous, les Égyptiens, les Babyloniens, les Assyriens, les Perses, les Romains, les Chinois et les Grecs ainsi que les peuples des vieilles civilisations américaines comme les Incas, les Mayas et les Aztèques utilisaient principalement des résines naturelles pour l'embaumement et l'encens dans les cérémonies culturelles. Ils croyaient que lorsque ces matériaux étaient en contact avec le feu, la fumée et le parfum qu'ils produisaient, non seulement apaiseraient leurs âmes, mais aussi leurs dieux. La combustion de ces résines naturelles s'imposa naturellement et prit une place importante de leur vie culturelle. Ils brûlaient ces résines pendant les cérémonies de sacrifice ou dans leurs rituels quotidiens pour empêcher l'influence des mauvais esprits sur leurs âmes ainsi que pour honorer les morts ou les personnes vivantes. Les Indiens d'Amérique considéraient les plantes et les animaux comme leurs frères et sœurs. Selon eux, les plantes révélaient leurs secrets à travers la combustion de l'encens. Plus tard, au Japon, les gens écoutaient l'encens se consumer afin de purifier leur esprit et leurs pensées, et communiquer avec le transcendant.

L'usage de l'encensement, l'action de brûler de l'encens, qui est universel et sacré, a partout la même valeur symbolique : il associe l'humain à la divinité, le fini à l'infini, le mortel à l'immortel. En l'absence de frontière absolue entre le domaine médical et le domaine magico-religieux, il n'est pas étonnant que les compositions sacrées aient également des applications thérapeutiques. À l'origine, l'art de guérir avait des rapports étroits avec la religion, et l'association d'idée entre offrande, parfum et remède était évidente.

1.3.1 En Inde

Il est fait mention de la résine de *B. serrata* « *Gajabhakshya* » dans les anciens ouvrages de la médecine Ayurvédique rédigés en Sanskrit. Ce terme qui se décompose en « *Gaja* » (mot se traduisant par « *éléphant* ») et « *bhakshya* » (mot désignant la nourriture en général, l'alimentation) peut se traduire littéralement par « *la nourriture des éléphants* ». L'intérêt pour cette plante a été suscité par le fait que les éléphants appréciaient beaucoup en manger, et par observation de leur régime alimentaire, on a attribué à cette plante des vertus en relation avec la force et la capacité de résistance physique emblématique de ces animaux. Lors de festivités traditionnelles et religieuses indiennes, l'encens issu du *B. serrata* était réduit en poudre et moulu grossièrement, puis brûlé dans le but magique de transmettre aux hommes la force de vie qui réside dans les arbres (Figure 6). [9]



Figure 6 : Spécimen de *B. serrata* en Inde

1.3.1.1. Principes de base de l'Ayurvéda

La médecine ayurvédique est considérée comme la plus ancienne médecine holistique du monde. L'Ayurvéda est défini dans le traité *Charaka Samhita* (l. 41) comme « la science qui désigne les conditions de vie appropriées, non appropriées, joyeuses ou tristes, ce qui est propice ou défavorable à la longévité ainsi que les critères de la vie même ».
Les traités *Charaka Samhita* et *Sushruta Samshita*, rédigés vers le XV^{ème} siècle avant J.-C., sont les textes fondateurs de cette médecine ancestrale ; ils sont réunis sous le terme de « *Veda* » (provient de « *devanāgarī* » en sanskrit qui signifie « *vision* » ou « *connaissance* »). Ils reposent sur un usage traditionnel transmis jusque-là oralement au fil des générations. Certains de ces usages traditionnels remonteraient entre 4 000 et 5 000 ans avant notre ère. L'étude des textes anciens sacrés propres à la médecine ayurvédique a pu révéler une approche globale des guérisseurs : ceux-ci considéraient le

malade, la maladie et le remède comme un tout. L'analyse des prières nous renseigne sur le caractère sacré de l'utilisation des plantes en Inde à cette époque. Ainsi, avant chaque soin, les guérisseurs méditaient sur cent sept plantes et en choisissaient une pour entrer dans la composition du remède avant de bénir le reste. « **Vous, plantes en croissance, qui entendez ceci, et celles qui sont parties très loin, unissez-vous, conjuguez vos pouvoirs dans cette plante** ». [10]

Selon la doctrine ayurvédique, chaque être humain est un cosmos en miniature, constitué des éléments de la nature (l'air, l'eau, la terre et le feu) auxquels se rajoute l'éther (ou l'espace). Le vent et l'air déterminent la nature d'un être et sa prédisposition à telle ou telle maladie. Le feu transforme la nourriture en énergie et crée les impulsions. L'eau caractérise le changement. Avant d'établir un diagnostic, le médecin ayurvédique détermine la nature profonde de son patient, selon l'équilibre de ses *doshas*, autrement dit de ses humeurs biologiques, au nombre de trois : *Vâta*, *Pitta* et *Kâpha*. Chaque *dosha* est une combinaison de deux des cinq grands éléments dont l'un est prédominant (une explication détaillée de chaque *dosha* est proposée en annexe 2). Les trois *doshas* sont responsables de tous les processus physiologiques et psychologiques de notre corps et de notre esprit. Les trois *doshas* ne sont pas considérés comme des énergies séparées, ils représentent différents aspects d'une même énergie. Ils se modifient constamment et sont en équilibre les uns par rapport aux autres.
Dans les *Charaka Samhita* (sutra 18:48) est écrit : « *Partout où il y a la vie se trouvent les trois doshas* ». Même à l'échelle d'un atome, on constate le mouvement des électrons, une charge électrique renfermant un potentiel de transformation ainsi qu'une force de cohésion qui maintient les constituants de l'atome, électrons, protons et neutrons, en équilibre. [11]
Un déséquilibre des *doshas* est la cause de troubles physiques et psychologiques. Le thérapeute ayurvédique cherche alors à rééquilibrer les *doshas*. Il parle de réduire, de calmer, de renforcer ou encore d'aggraver tel ou tel *dosha*.

L'Ayurveda, science de la santé holistique, nous éclaire sur les liens entre le corps et le mental. Tout comme le corps contient les cinq éléments, le mental possède trois qualités psychiques, désignées par le terme « *gunas* » : *Sattva*, *Rajas* et *Tamas*. Ces *gunas* peuvent être perçues comme une impulsion, une influence. Les trois *gunas* jouent un rôle essentiel dans le maintien de la santé. Le terme « *Sattva* » fait référence à la connaissance, la pureté, l'harmonie. Ainsi, un état *sattvique* désigne un état de paix et d'harmonie du mental ; cet état basal peut être perturbé par les deux autres influences : le terme « *Rajas* » fait référence à l'action et la passion ; le « *Tamas* » se traduit par un état d'inertie, d'ignorance.

Selon la doctrine ayurvédique, la nourriture, les plantes, les animaux et les êtres humains peuvent être regroupés en fonction de leurs qualités/*gunas* dominantes. Ces *gunas* s'expriment alternativement en fonction de l'environnement, du contexte émotionnel et du régime alimentaire. La qualité de la nourriture consommée, le contexte environnemental sont déterminants dans le maintien de la santé mentale et psychique.

En choisissant de consommer une nourriture *rajasique* ou *tamasique* ; en étant en contact avec un environnement *rajasique* ou *tamasique*, le mental sera influencé et perturbé et causera en fin de compte un désordre physique, au même titre qu'un *dosha* déséquilibré aura un impact sur la qualité du mental. [12]

Pour rétablir l'équilibre perdu, le praticien ayurvédique dispose d'une foule de techniques visant à transformer le corps et l'esprit. Il pourra élaborer un régime alimentaire adapté aux besoins spécifiques de la personne, prescrire des préparations d'herboristerie ou d'aromathérapie, des cures de désintoxication, des massages, des séances d'oléation (administration interne et externe d'huiles végétales), des séances de sudation, des cures de lavements, des cures de rajeunissement ou *rasayana*, des exercices de yoga individualisés, des séances de méditation, etc. ; tout un programme destiné à modifier le mode de vie de la personne. Le médecin est souvent considéré comme une sorte de conseiller qui guide le malade sur la voie de la guérison. Il existe même en Inde une chirurgie védique, encore pratiquée aujourd'hui dans certains hôpitaux et cliniques en Inde. [13]

L'alimentation occupe une place prépondérante dans la vie des partisans de l'Ayurvéda. Elle permet de maintenir un bon état de santé, avec une notion de plaisir et de satisfaction. Elle doit toujours être analysée et révisée dans une phase de rééquilibrage d'un état pré-pathologique ou pathologique avéré.
Un proverbe ayurvédique illustre ce propos : « *Quand l'alimentation est négligée la médecine est inefficace, quand l'alimentation est adéquate la médecine est inutile* ».
La nutrition fait écho à nos perceptions sensorielles pour nous permettre de connaître l'effet des aliments et des plantes médicinales : goûter leur saveur, regarder leur aspect, sentir leur texture, leur température, leur humidité. Pour cela, l'ayurvéda s'appuie sur la « science des saveurs » qui établit des corrélations entre le goût des aliments et leur rôle dans l'organisme.
En Ayurvéda, « *rasa* » signifie littéralement « *essence* » et désigne la saveur des aliments. Notre sens du goût fait appel à six saveurs distinctes : sucré, acide, salé, piquant, amer et astringent. [14]

1.3.1.2. ***Boswellia serrata* dans la médecine ayurvédique**

La résine de *B. serrata* - appelée couramment « *Salai »* en Inde - équilibre les trois *doshas.* Réputée pour agir sur les articulations, elle apaise considérablement *Pitta* et peut aussi réduire *Kâpha*. En bloquant le feu de *Pitta*, elle agit comme un régulateur de l'inflammation, diminuant ainsi l'intensité des douleurs articulaires. En doses élevées, *Salai* augmente légèrement *Vâta*. Ses goûts selon l'Ayurvéda sont le piquant, l'astringent et l'amer. La substance a des effets réchauffant et calmant. L'encens indien fait partie des substances qui augmentent le *Sattva*. [15]

Sur un plan clinique et thérapeutique, la résine de *B. serrata* est décrite comme ayant des propriétés diaphorétique et astringente. La médecine traditionnelle indienne lui attribua aussi des propriétés stimulantes (en interne comme en externe), expectorante, diurétique, stomachique et dépurative légère du foie. Il est écrit que cette substance servait à soigner les affections respiratoires (asthme, bronchorrhée, laryngite chronique) par voie interne ou en fumigation ; les troubles abdominaux (digestifs, gynécologiques et urinaires) tels que les ulcérations, la diarrhée, la dyspepsie, les spasmes, les hémorroïdes, les infections urinaires, les dysménorrhées ou la jaunisse (non dépendante d'une obstruction mécanique) ; les troubles nerveux ; les affections rhumatismales, les troubles inflammatoires et les douleurs osseuses et articulaires L'oléorésine gommeuse fut utilisée aussi dans la préparation d'onguents (en mélange à de l'huile de coco notamment) pour soigner les plaies, les abcès ou la teigne. Elle était prescrite en mélange avec du beurre clarifié pour traiter la syphilis. [7] [16]
Elle était employée sur des longues périodes et à haute dose (une drachme par jour[1]) pour réduire l'obésité [7] ainsi que pour traiter les piqûres de scorpions et les morsures de serpents. [17]

En usage vétérinaire, la gomme-résine fut utilisée traditionnellement pour soigner les diarrhées. [18]

Elle fut aussi longtemps employé à des fins domestiques, notamment pour désinfecter le linge, les cheveux et les habitations. Mélangée à de la gomme d'acacia, la résine de l'arbre à encens indien permettait de corriger une haleine fétide. Par ailleurs, mélangée à une solution huileuse, et appliquée régulièrement sur le cuir chevelu, elle permettait de stimuler la pousse des cheveux. [7]

Vers l'An 500 avant J.-C., en Inde, un mode de fabrication particulier de l'encens à brûler vit le jour. On pulvérisait dans un premier temps la résine de *B. serrata*. On la mélangeait parfois à d'autres poudres de plantes aromatiques telle que la poudre de bois de santal. Cette poudre était incorporée à un liant végétal et à de l'eau, afin de créer une pâte épaisse, qu'on roulait enfin autour de bâtonnets de bambou. Cette forme d'encens est restée la plus courante jusqu'à aujourd'hui.

[1] La drachme est une unité de poids antique qui correspond à environ 3,88 grammes

1.3.2 <u>En Chine</u>

En médecine traditionnelle chinoise, la substance appelée « *Ru Xiang* », dont la traduction se rapproche de « *lait parfumé* » fait référence à la gommo-résine exsudée de différentes espèces de *Boswellia* de provenances variées : principalement *B. serrata* de l'Inde, *B. sacra* de la péninsule arabique et *B. carteri* de la Somalie et de l'Éthiopie. Les Chinois utilisèrent indifféremment l'une ou l'autre de ces substances, bien que la constitution chimique des gommo-résines demeure variable d'une espèce à une autre. L'utilisation en médecine traditionnelle chinoise de ces précieuses résines remonte à plusieurs millénaires, d'après les historiens.

Il est fait mention de l'encens dans le *Shen Nong Ben Cao Jing*, le Classique de la matière médicale du laboureur céleste (selon les traductions c'est *Ben Cao* ou *Pen Ts'ao*). Cet ouvrage, véritable pilier de la médecine traditionnelle chinoise (MTC), est daté du I^{er} siècle avant J.-C. Il s'agit d'un classique de Pharmacopée qui énumère 365 ingrédients à valeur médicinale, décrivant leurs propriétés et les classant en trois catégories. [10]

Dans la mythologie chinoise, *Shen Nong* fut un héros civilisateur, l'un des trois Augustes. Il est la représentation symbolique des influences célestes sur la Terre. L'idéogramme « *Shen* » est associé au *ciel*, et « Nong » à *la terre*. *Shen Nong* inaugura l'ère de l'agriculture et de l'utilisation de la terre comme moyen de production et de commerce. La découverte des vertus des plantes lui fut attribuée, car celui-ci passait son temps à les goûter et à observer leurs effets. Selon la légende, *Shen Nong* frappait avec un bâton annelé les plantes afin d'en faire sortir les propriétés. C'est lui qui transmit aux Hommes la connaissance des vertus médicinales des substances végétales, animales et minérales disponibles dans la nature. [19]

Dans la tradition chinoise, il était d'usage d'associer un personnage illustre à un mode de pensée afin de lui donner autorité. *Shen Nong* incarnait l'idéal politique de subvenir à ses besoins propres en cultivant la terre. [20]

En médecine traditionnelle chinoise (MTC), la façon de concevoir la vie, la santé et la maladie, de poser les diagnostics et d'élaborer des traitements repose sur l'idée que tout ce qui nous constitue et nous entoure est essentiellement le fruit d'une composante fondamentale unique : le *Qi*. Cette énergie vitale habite aussi bien les êtres vivants que le monde inanimé. Le *Qi* est un concept intrinsèquement dynamique, il est un changement perpétuel et une transformation rythmée : il se condense, se dissout, se concentre, s'étend, monte, descend, se meut ou stagne.

Le terme *Qi* est rarement utilisé seul en MTC. Comme la plupart des mots chinois, son sens est souvent précisé par le contexte. Il est généralement associé à une base matérielle concrète. À titre d'exemple :

- « *FeiQi* » se décompose en « *Fei* » (terme se traduisant par « les poumons ») et « *Qi* » ; ce terme désigne le fonctionnement des poumons permettant la respiration et la production du Qi de l'air.

Sur le plan médical, la MTC explique que le *Qi* représente à la fois l'activité fonctionnelle des différentes structures de l'organisme, une substance d'échange entre ces structures, ainsi que le mouvement des émotions. Chaque émotion s'accompagne d'un mouvement particulier ou d'une stagnation du *Qi* : un excès de contrariété fait stagner le *Qi* ; un excès de colère fait monter le *Qi* vers le haut ce qui obstrue les voies de la tête ; un excès de joie dissout le *Qi* ou affaiblit le *Qi* du cœur.

Ainsi, sous le terme de *Qi* se regroupent une multitude de composantes et d'états, qui peuvent nous influencer tant physiquement que psychiquement, et créer des interactions complexes avec nos propres systèmes organiques. La MTC distingue les *ZhenQi* (se traduisant par « énergies correctes ») et les *XieQi* (signifiant « énergies perverses »), qui s'opposent : les *ZhenQi* maintiennent l'organisme dans un état d'harmonie, de cohésion, en capacité d'agir efficacement. Les *XieQi* tendent à s'éloigner de l'intégrité physique et psychique, ces énergies perverses agressent l'organisme, peuvent le détruire ou l'intoxiquer.

La maladie s'explique alors par l'instauration d'un état de déséquilibre entre les *ZhenQi* et les *XieQi*. La maladie aiguë est un état de mobilisation des « Énergies correctes » pour lutter contre les « Énergies perverses » ; Une maladie chronique se traduit par une défaillance à plus ou moins long terme des « Énergies correctes » qui ne parviennent plus à retrouver un état d'équilibre.

Les traitements sont vus alors comme des leviers pour tonifier les *ZhenQi* et/ou chasser les *XieQi*. [21]

La MTC classe *Ru Xiang* parmi les substances qui revigorent le sang et enlèvent la stagnation. En déplaçant le sang et le *Qi*, elle permet de soulager la douleur et détendre les tendons. *Ru Xiang* est très souvent associée dans les formules de phytothérapie chinoise à *Mo Yao* (la myrrhe, gomme-résine exsudée du tronc de *Commiphora myrrha* Engl.) pour soulager des douleurs sévères. [22]

Ainsi, les indications mentionnées pour l'encens indien lors de la traduction des textes fondateurs de la MTC sont le traitement des douleurs liées à l'aménorrhée et à la dysménorrhée ; le soulagement des douleurs gastriques et épigastriques ; le traitement de la douleur traumatique, des douleurs thoraciques et abdominales ; le soulagement de la rigidité et des spasmes.

Les résines des arbres à encens, réduites en poudre, furent utilisées par voie externe, en application locale, afin de réduire l'enflure et soulager la douleur, ou encore pour accélérer la cicatrisation des plaies, des anthrax (abcès et escarres). Mise en solution et gargarisée, elle permettait de soulager la douleur de la bouche et de la gorge. En application locale en massage sur les gencives, *Ru Xiang* permettait de réduire l'enflure et la rougeur des gencives.

1.3.3 Durant l'Antiquité, en Égypte

L'Égypte, depuis l'Antiquité, fut une grande consommatrice de la précieuse résine de différentes espèces de *Boswellia*, essentiellement sous forme d'encens que l'on brûlait pour les cultes quotidiens aux temples et les rites funéraires. Lors de cérémonies publiques mettant en exergue des offrandes d'encens aux Dieux, les pharaons demandaient aux Dieux de leur donner le pouvoir. Les pharaons voyaient en ce pouvoir la possibilité de contrôler leur empire. S'ils exécutaient correctement les rituels, alors ils étaient promis à la prospérité. Dans le cas contraire, leur peuple était voué à la famine. Tous les pharaons brûlaient l'encens pour communier avec les Dieux, mais la reine Hatchepsout, qui régna sur l'Égypte au XV^{ème} siècle avant notre ère, fut la première à en consommer d'aussi grandes quantités en public : sa consommation d'encens était légendaire. De cette manière, elle voulait prouver son pouvoir divin au peuple. Elle créa le fameux culte d'Amon : pendant une semaine, un énorme bûcher du meilleur encens brûlait nuit et jour ; son nuage de fumée devait être visible des kilomètres à la ronde. Trente et un plans verts d'arbres à encens d'espèces variées (*B. sacra, B. carteri, B. frereana*) furent importés du Golfe d'Adenet replantés en Égypte, sur ordre de la reine Hatchepsout. Ils sont représentés sur les bas-reliefs polychromes d'un des portiques du temple funéraire de la reine-pharaon à Deir el-Bahari, près de Louqsor. [23]

Il y a 3 000 ans, l'Égypte importait déjà par caravanes ou par bateaux des plantes aromatiques et des résines précieuses (myrrhe, encens, opoponax, labdanum, nard, etc.). Les Égyptiens apprirent à maîtriser des techniques d'extraction des principes actifs plus ou moins complexes, telles que la macération, l'enfleurage ou encore la distillation des huiles essentielles. L'extrait huileux de résine d'encens fut un composant des baumes de momification. Hérodote, historien grec du V^{ème} siècle avant notre ère, rapporte dans ses écrits que les embaumeurs égyptiens enveloppaient le corps des défunts avec des bandelettes enduites de « *comi* », préparations à base de résines et essences aromatiques (myrrhe, encens, cèdre, cannelle, basilic, etc.) pour leur assurer une conservation quasi éternelle. Les Égyptiens dans l'Antiquité attribuaient à l'encens des propriétés sur la longévité et la mémoire. Selon Lise Manniche, égyptologue à l'Université de Copenhague, l'embaumement n'avait pas pour seul rôle d'éviter la putréfaction du défunt, mais aussi de faire de lui un « parfumé », et ainsi de « s'élever au rang des dieux ». En effet, le parfum était un cadeau funéraire indispensable, puisque les égyptiens pensaient qu'il favorisait la vie sexuelle *post-mortem*. [24]

C'est l'Égypte qui, semble-t-il, développa à son plus haut degré les rituels sacrés des offrandes composées avec des parfums très élaborés. Ainsi, des fumigations aromatiques étaient pratiquées avec le « *kyphi* » sacré (du grec « *Κῦφι* » qui dérive du mot égyptien « *Kapet* » traduit par « parfum à brûler qui sent bon deux fois »). Il s'agissait à l'origine d'un terme générique désignant toute substance solide à brûler permettant de purifier et de parfumer l'air, avant d'être utilisé pour désigner un type spécifique d'encens et non une recette précise. Une recette simplifiée de *kyphi* inscrite sur le papyrus d'Ebers a même été retrouvée. Découvert en 1817, et datant d'environ 1500 av. J.-C., il s'agit d'un papyrus

médical décrivant de nombreuses maladies, ainsi que la composition de plus de 700 formules magiques et remèdes. Des variantes de recettes de *kyphi*, inscrites sur les murs des officines d'un certain nombre de temples (Temple d'Edfou, bâti au I^{er} siècle av. J.-C. ; Temple de Philæ, édifié au IV^{ème} siècle av. J.-C.) ont également été retrouvées. Le *kyphi* pouvait être constitué d'une dizaine d'ingrédients jusqu'à parfois une cinquantaine ; il se composait d'au moins un quart de résine (dont l'encens, le lentisque pistachier, la myrrhe), et presque autant de racines et de bois odoriférants. Du miel y était également rajouté, bouilli ou non.

L'encens en mélange dans le *kyphi* était brûlé pour rendre hommage aux Dieux. La composition du *kyphi* pouvait varier selon le Dieu que l'on célébrait, et selon le moment de la journée. L'encens était considéré comme l'ouvrage du soleil, il était considéré comme le produit des larmes que la chaleur du jour faisait répandre sur les plantes. Ainsi, il était brûlé principalement la journée, et non la nuit. En brûlant, les larmes d'encens exaltaient un parfum, permettant au passage de masquer l'odeur des entrailles fumantes des bêtes offertes en sacrifice. La fumée qui se dégageait lors de cette combustion induisait un état propice à la méditation, à la prière et à l'expérience spirituelle. Ne dit-on pas encore aujourd'hui que les volutes de fumée élèvent les prières vers le ciel ?

Certains auteurs rapportent que la combustion de diverses espèces d'encens libère du transhydrocannabinol (structure proche du tétrahydrocannabinol retrouvée dans la résine de cannabis) qui pourrait expliquer cet effet apaisant propice à la méditation. Néanmoins, aucune étude n'a été publiée à ce sujet. [18]

Geneviève Pierrat, conservatrice au musée du Louvre, raconte au sujet du *kyphi* que, dans l'Égypte ancienne, celui-ci « servait à désinfecter la maison autant qu'à assouplir la peau, à soigner les maladies, à célébrer les fêtes, à honorer les morts et à conquérir sa promise ». Le *kyphi* jouait un rôle important pour chasser les esprits maléfiques, l'encens est dit « purificateur ». [25] Le papyrus d'Ebers évoque que l'encens, en mélange avec d'autres plantes, le tout cuit dans du miel et conditionné en pastilles, permettait de garder une haleine fraîche, et que son huile macérée permettait de parfumer les cheveux tout en les protégeant du soleil.

1.3.4. L'essor du commerce de l'encens indien, dans les grandes civilisations de l'Antiquité

À partir de 1800 av. J.-C., les Indiens commencèrent à envoyer de l'encens (issu de *B. serrata*, des régions arides du Nord-Ouest du pays) aux ports d'Arabie (Cane, Aden, Muza, Leukè, Komè) et d'Égypte (Myos, Hormos, Philotera, Bérénice). L'encens débarqué en Arabie était acheminé à travers le désert par caravane jusqu'à Pétra, et ensuite à Gaza et à Damas. Celui débarqué dans les ports égyptiens était transporté jusqu'aux grandes cités de Coptos et d'Alexandrie. Fondé en 332 av. J.-C., après la conquête grecque de l'Égypte par Alexandre le Grand, le port d'Alexandrie devint rapidement une plaque tournante déterminante du commerce de l'encens.

Entre le III^{ème} siècle avant J.-C. et le II^{ème} siècle de notre ère, le commerce de l'encens et celui de la myrrhe connurent un essor considérable. Peu à peu, celui-ci ouvrit la voie aux échanges d'autres biens, et la route de l'encens ainsi tracée, devint un canal incontournable où transitaient les épices indiennes, la soie, les textiles de qualité, l'ébène, l'or, les esclaves, etc. Les Romains préféraient emprunter la voie maritime, évitant ainsi de payer les Bédouins en or et argent. Au I^{er} siècle de notre ère, alors que l'Empire Romain dominait cette région, la voie maritime, plus sûre, devint le principal axe de transit des marchandises précieuses telles que l'encens.

Les Romains utilisèrent l'encens, tant pour son usage religieux, que domestique ou encore médical. Selon Pline l'Ancien (23 -79 ap. J.-C.), écrivain et naturaliste romain du I^{er} siècle, et auteur de l'Encyclopédie intitulée *Historia Naturalis* (Histoire Naturelle), la résine issue des arbres à encens est un excellent remède. La résine qui s'écoule de l'arbre à encens indien demeure, selon lui, un des meilleurs antidotes de la ciguë. Pline l'Ancien y mentionne aussi « en automne, on recueille le produit exsudé l'été ; c'est l'encens le plus pur, il est blanc. La seconde récolte se fait au printemps, sur des incisions faites en hiver. L'encens qui en sort est roux et ne vaut pas le précédent » (Histoire Naturelle XII, 41 et XI(I, 60). [18]

Les Hébreux utilisèrent largement les plantes aromatiques ainsi que les résines végétales, tant pour se soigner que pour les rites religieux. Ils firent beaucoup du commerce des résines précieuses. Il faut souligner que la route de l'encens est mentionnée dans l'Ancien Testament (Premier Livre des Rois) ainsi que dans le Coran [Sourates Saba (34) et an-Naml (27)].

Les Bédouins profitèrent du transit de la précieuse résine, ils l'utilisèrent très tôt, aussi bien pour s'éclairer la nuit (encens tassé en boule, puis enflammé), que pour se soigner, ou encore en brûler lors des rites religieux. À l'origine, ils utilisaient les exsudats des différentes espèces de *Boswellia* endémiques de la péninsule arabique, et principalement celui provenant du *Boswellia sacra*. Au fil du temps, ils commencèrent à employer aussi la gomme-résine issue de l'arbre à encens indien (*B. serrata*) qui transitait par caravanes, car ils se rendaient compte qu'elle avait des propriétés curatives très intéressantes, notamment qu'elle était plus efficace sur les inflammations que celle issue du *B. sacra*. Ils disaient de l'encens indien qu'il est chaud et sec ; ils lui attribuaient des propriétés desséchante et astringente. [7]
Lorsqu'ils avaient des maux d'estomac, les Bédouins buvaient un mélange d'eau et d'encens. Aussi, ils soignaient leurs chameaux avec cette gomme-résine : quand ils ne mangeaient plus, ils leur administraient de l'encens réduit en poudre ; et lorsque leurs pis étaient gonflés, ils les enduisaient de distillat d'encens.

Dans la tradition bédouine, certains Cheikh héritaient du pouvoir de se débarrasser des mauvais esprits qui hantaient parfois les hommes. L'encens était alors brûlé par le Cheikh lors d'un rituel, et celui-ci était capable de lire dans les volutes de fumée si un esprit malveillant avait pris possession d'une personne au cours de la nuit. L'encens fut pendant longtemps un des seuls remèdes traditionnels des peuples du désert d'Arabie, et ce savoir

se transmit oralement jusqu'à aujourd'hui, où les hommes du désert continuent de répéter ces gestes millénaires. [26]

Les Grecs utilisèrent les parfums de façon courante, et l'encens ou la myrrhe entraient dans la composition de certains d'entre eux. Les Grecs attribuaient l'origine des parfums à Aphrodite, déesse de l'Amour, scellant ainsi les liens entre parfum et sentiment. Certains historiens affirment que le *kyphi* des Égyptiens avait des vertus aphrodisiaques une fois placé sur les parties intimes. Cela lui aurait valu un vif succès sous le nom de l'« Égyptien » auprès des gréco-romains après la conquête de l'Égypte : ils l'auraient utilisé lors de leurs orgies. [25]
Dioscoride, illustre médecin grec du I^{er} siècle, auteur du Traité de Matière Médicale *De Materia Medica* (cinq livres qui rassemblent les descriptions et les usages de plus de 800 substances, en majorité d'origine végétale, mais aussi animale et minérale) décrivait l'encens indien et le recommandait en usage externe dans le traitement des plaies, comme agent styptique (hémostatique et astringent) et par voie interne pour traiter les rhumatismes.

En 750 après J.-C., la dynastie des Abbassides commença de régner sur l'Empire musulman. Après la fondation de Bagdad en 762, les califes attirèrent à leur cour de nombreux savants afin d'y développer une culture arabe et musulmane. C'est dans ce contexte que démarra l'entreprise de traduction des savants grecs par le calife al-Ma'mûn (813-833). Les traités médicaux de Galien et la *Materia medica* de Dioscoride faisaient partie de ces ouvrages traduits en arabe. C'est ainsi que les livres de ces deux illustres savants grecs arrivèrent à la connaissance des médecins musulmans.

Avicenne (980-1037), fut considéré comme l'un des plus grands savants de l'époque médiévale. À la fois philosophe, médecin, mathématicien et astronome, il rédigea notamment l'ouvrage *al–Qânûn fî at-tibbi*, connu comme le « *Canon* » et qui demeura le manuel de référence des écoles Européennes jusqu'au XVII^{ème} siècle. [26] Cet écrit constitue un essai grandiose de codification des doctrines médicales d'Hippocrate, de Galien et d'Aristote, et plus globalement il s'agit d'une vaste synthèse de la médecine gréco-arabe de son époque. La seconde partie du deuxième livre du *Canon* comporte une riche Pharmacopée ou *Materia medica*, dans laquelle il énuméra plus de 750 simples, tirés des trois règnes de la nature : végétal, animal et minéral. Il recommandait l'emploi de la gomme-résine de l'encens indien pour traiter les tumeurs, les ulcères ; pour atténuer la fièvre, les vomissements, ou encore la dysenterie. [18]

1.3.5. Au Moyen-Âge, en Europe

L'encens indien fut très peu brûlé lors des cérémonies religieuses en Europe, au Moyen-Âge. Les Hommes lui préférèrent l'encens oliban (*B. carteri*) car son parfum était plus subtil et considéré de meilleure qualité.

En revanche, l'encens indien fut employé en tant que remède en Europe, et ce grâce aux grands traités de Matière Médicale qui continuèrent d'être recopiés et enseignés, qualifiés d'ouvrage de référence au fil des générations. Ainsi, les Historiens relatent au Moyen-Âge en Europe un usage du *B. serrata* contre la toux, les vomissements, la dysenterie, et en application externe sur un certain nombre de maladies dermatologiques.
En outre, au même titre que la myrrhe, l'encens indien fut employé en tant qu'agent analgésique et anti-inflammatoire, afin de soulager les douleurs traumatiques et les rhumatismes. Sur des inflammations de la gencive ou encore sur des dents cariées, on appliquait l'encens indien en solution huileuse (seul ou en mélange à de la myrrhe).

1.3.6. Les principes actifs isolés, une nouvelle façon de penser les sciences médicales et pharmaceutiques

À partir du XVIII^{ème} siècle, les développements des sciences biologiques et de la chimie permirent la découverte de principes actifs isolés à partir de substances végétales connues et utilisées de longue date (telle que la quinine isolée du quinquina, ou encore la morphine isolée à partir du pavot). Ce progrès ouvrit un nouveau paradigme de l'évaluation des remèdes : l'objet des recherches passa de la matière médicale aux principes actifs. Dès lors, les plantes médicinales laissèrent progressivement la place à des remèdes chimiques aux doses parfaitement contrôlées, et le nom de Dioscoride fut largement oublié. Les chercheurs ambitionnèrent de se positionner à la tête d'une marche en avant de la connaissance. Par la suite, la Révolution industrielle (notamment les progrès mécaniques) et les changements sociétaux qui l'accompagnèrent dans toute leur complexité servirent de levier pour amorcer et appuyer un nouveau courant de pensée pharmaceutique du monde occidental. Au XIX^{ème} siècle, les réformes de la corporation pharmaceutique mises en œuvre par les différentes nations européennes, débouchèrent sur la création d'un monopole pharmaceutique et la transformation des Pharmacopées en Codex ou en *Arzeinbücher* (terme allemand pour désigner ce type de livres de recettes à valeur légale), avec une volonté affirmée de lutter contre le charlatanisme. De grandes entreprises virent le jour au XX^{ème} siècle, là où il n'existait jusqu'alors que des officines familiales ; une véritable transition basée sur l'industrialisation par la mécanique et l'innovation galénique fit son apparition. La conséquence ultime fut une transformation fondamentale durant le XX^{ème} siècle de la nature des agents thérapeutiques, des façons de les inventer, de les produire et d'en évaluer les effets, et pour finir, de les commercialiser. Cette transformation de la préparation thérapeutique en entité standard, produite en masse et facilement transportable, fut poussée par l'entrée sur le marché du médicament de grandes entreprises de la chimie. La chimie de synthèse des médicaments et la

purification des substances connurent dans la seconde moitié du XXème siècle un essor considérable. C'est notamment à cette époque que bon nombre de substances végétales utilisées traditionnellement depuis des siècles tombèrent dans l'oubli, au profit d'une course à la « molécularisation » du médicament. La gomme-résine de l'encens indien est un exemple intéressant : cette substance thérapeutique qui avait subsisté jusqu'alors en Europe finit par ne plus figurer sur les Codex et disparut des Pharmacopées en Europe.
Faute de données scientifiques, les industriels se désintéressèrent littéralement de l'ensemble des encens d'une manière générale, et concentrèrent leurs recherches sur l'élaboration de nouveaux anti-inflammatoires de synthèse. [28-29]

Dans les années 1980, la recherche moderne sur l'encens a connu un regain d'intérêt, notamment grâce aux travaux de l'équipe du Professeur Hermann P.T. Ammon, pharmacologue allemand. Celui-ci atteste que le *B. serrata* figurait dans la Pharmacopée allemande jusque dans les années 1950, où il a subitement disparu. Selon lui, c'est l'avènement de la chimie de synthèse qui a conduit à renoncer à l'ensemble des remèdes traditionnels qui manquaient de preuves scientifiques matérielles pour subsister dans un univers régi par une standardisation du médicament. L'équipe de recherche dirigée par Ammon est parvenue à extraire et identifier les composés actifs présents dans la résine du *B. serrata* : les acides triterpéniques pentacycliques. Ce fut le point de départ de nombreux travaux de recherches pour caractériser les effets de ces substances actives. [26]

1.4 - Utilisation contemporaine de l'encens indien

1.4.1. Contexte mondial des produits utilisés en médecine traditionnelle

Les médicaments traditionnels ont toujours occupé une place centrale dans le système de santé mondial. Dans la plupart des pays en voie de développement, la grande majorité des populations se tourne vers la médecine traditionnelle pour les soins primaires. Dans des pays développés tels que l'Allemagne, l'Italie, la France, le Canada ou encore les États-Unis, bien que l'industrie pharmaceutique et l'avènement de la chimie de synthèse aient profondément modifié la conception et l'utilisation des outils thérapeutiques médicamenteux, les populations ont largement recours à des médecines traditionnelles, qualifiées de « non conventionnelles », « complémentaires », ou encore « alternatives », en prévention, ou en complément de la médecine classique. D'après un sondage réalisé par l'Ordre National des Pharmaciens, quatre Français sur dix ont recours aux médecines alternatives (acupuncture, homéopathie, hypnose, médecine traditionnelle chinoise, africaine ou indienne, ostéopathie, phytothérapie, etc.). [30]

En dépit d'une utilisation millénaire de certains remèdes traditionnels et le recours continu à la médecine traditionnelle au fil des siècles, l'histoire de son utilisation réglementée est relativement récente.

Il est observé une acceptation croissante de la médecine traditionnelle parmi les décideurs. Dans certains pays, la médecine traditionnelle est activement promue comme un moyen de réduire les dépenses de santé en matière de santé publique. Entre 1986 et 2007, le nombre d'États membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ayant mis en place une politique de réglementation concernant la production et/ou l'enregistrement de médicaments traditionnels est passé de 15 à 110.

En 2006, l'OMS a créé la Coopération internationale en matière de réglementation pour les médicaments à base de plantes (« *International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines* » ou IRCH). Cette initiative a permis à l'échelle mondiale de créer une base de données commune et un réseau permettant de partager des informations en matière de réglementation sur les médicaments à base de plantes. La mission de l'IRCH est de protéger et de promouvoir la santé publique ainsi que la sécurité sanitaire grâce à une amélioration de la réglementation des médicaments à base de plantes. L'Agence européenne des médicaments (« *European Medicines Agency* » ou EMA) est chargée de représenter l'Europe au sein de l'IRCH.
Les différents travaux de l'OMS ont abouti à l'adoption en 2009 d'une résolution de l'Assemblée mondiale de la santé (« *World Health Assembly »* ou WHA) sur la médecine traditionnelle (WHA 62.13). La résolution WHA 62.13 invite les gouvernements à préserver et diffuser largement les connaissances en matière de médecine traditionnelle tout en développant des politiques nationales visant à promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments traditionnels ; à développer une médecine traditionnelle confortée par la recherche moderne et l'innovation scientifique ; et à inclure la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé nationaux. En outre, la WHA 62.13 incite les États membres à coopérer et partager leurs connaissances, et à renforcer le dialogue entre les praticiens conventionnels et les tradipraticiens. Il existe désormais un large éventail de réglementations pour encadrer la commercialisation et l'emploi des remèdes de médecine traditionnelle, certaines ont une portée régionale, tandis que d'autres prennent une dimension internationale. Malgré tous ces efforts, dans de nombreux pays les remèdes de médecine traditionnelle ne sont pas officiellement reconnus par la loi.

Les produits utilisés dans la médecine traditionnelle sont qualifiés de différentes manières, selon les diverses règlementations en vigueur dans le monde. Ainsi, ils peuvent être identifiés comme des médicaments traditionnels, des médicaments à base de plantes (en vente libre ou soumis à prescription médicale), des plantes médicinales, des produits de médecine populaire, des compléments alimentaires, des denrées alimentaires voire des aliments fonctionnels. [31]
En 2009, l'OMS a publié une monographie sur le *Boswellia serrata* (« *Gummi Boswellii* ») et reconnaît son statut de médicament traditionnel. Toutefois, l'avis de la WHA n'a aucune valeur réglementaire au sein des États membres. [5]

Les médecines traditionnelles indienne et chinoise ont offert une évolution contrastée avec la médecine occidentale. Au contact de la médecine moderne, elles se sont rationnalisées et se sont débarrassées des notions magiques et religieuses, les plus difficilement acceptables de nos jours. L'analyse chimique et les évaluations cliniques modernes aboutissent immanquablement à des travaux de pharmacognosie, identiques à ceux effectués partout dans le monde. Par exemple, l'ouvrage *Pharmacognosie* de Jean Bruneton [32] porte une dimension universelle, car traitant de toutes les plantes médicinales quelle que soit leur origine. Pour autant, les médecines traditionnelles indiennes et chinoises n'ont pas créé de rupture épistémologique avec les principaux concepts des anciennes médecines savantes.

1.4.2. En Inde

De nos jours, la résine de *B. serrata* est inscrite à la Pharmacopée officielle de l'Inde. La drogue correspond d'une part à l'écorce de l'arbre et d'autre part à l'oléo-gommo-résine. L'écorce est utilisée en décoction pour application externe sur des plaies cutanées. L'oléo-gommo-résine séchée et pulvérisée est utilisée pour traiter l'asthme, la bronchite, la toux, la dysenterie, les ulcères, les maladies de peau, la fièvre, les convulsions, la stomatite, la laryngite chronique, les maladies syphilitiques, la jaunisse et l'arthrite. En mélange avec du sucre et du miel, la gommo-résine est appliquée sur les yeux pour traiter la conjonctivite. La gommo-résine est réduite en poudre ; 60 grammes de cette poudre sont mélangés à de l'huile de noix de coco et la pâte ainsi obtenue est appliquée en externe sur les régions articulaires douloureuses. Pour tous les usages nécessitant l'ingestion de la gommo-résine, la Pharmacopée indienne prévoit la prise d'environ 1 à 3 grammes par jour à répartir dans la journée. [33]

Les propriétés antalgique et anti-inflammatoire ont été validées par la Pharmacopée de l'Inde.

L'huile essentielle issue de la gomme-résine de *B. serrata* est aujourd'hui utilisée en Inde, bien qu'elle ne figure pas à la Pharmacopée officielle. Elle est traditionnellement employée pour traiter les coliques, les ulcères aphteux, la teigne, les dysménorrhées et les maladies des os. Mélangée à une huile végétale, elle est appliquée sur le front pour traiter les sinusites, migraines et autres maux de tête chroniques.

1.4.3. En Chine

Ru Xiang est toujours inscrit dans l'édition de 2010 de la Pharmacopée officielle de la République populaire de Chine (Volume I – 2010) ; sa monographie comporte à la fois des données de médecine traditionnelle chinoise (goût piquant, amer, aromatique ; action sur les loges du cœur, du foie et du pancréas ; active la circulation sanguine, enlève la douleur, disperse l'enflure et active la régénération tissulaire) et des données plus

scientifiques (résumé concis des études cliniques publiées, mais aucune indication octroyée au regard de ces données).

Ru Xiang est indiqué dans différents types de douleurs : angine de poitrine, dysménorrhée ou aménorrhée, endométriose, douleur abdominale liée à une accumulation ou une stase, douleur liée à une inflammation ou à une blessure ; *Ru Xiang* est aussi indiqué en cas d'hypertonicité des nerfs ou des vaisseaux et pour traiter les plaies.

1.4.4. Aux États-Unis d'Amérique

Aux États-Unis, la gomme-résine exsudée du tronc du *B. serrata* et l'extrait obtenu à partir de poudre de la gomme-résine sont approuvés comme additif alimentaire par la *Food & Drug Administration* (FDA). La résine de l'arbre à encens indien est employée dans l'industrie du savon et des cosmétiques. [34]

En revanche, la FDA ne recommande pas son utilisation en tant que substance médicamenteuse en vrac ou dans des préparations médicamenteuses (en vertu de l'article 503A de la Loi fédérale sur les aliments, drogues et cosmétiques). Cette décision est expliquée par deux phénomènes. D'une part, la FDA met en avant la complexité ainsi que la variabilité de la composition chimique de la drogue, la rendant difficile à caractériser pour en faire un produit pharmaceutique. D'autre part, la FDA déclare que les arguments scientifiques recevables ne sont pas suffisamment nombreux. L'intérêt de développer une forme pharmaceutique à partir d'un extrait de *B. serrata* n'est que trop peu motivé par le contexte actuel, qui fait face à des spécialités existantes déjà nombreuses et relativement efficaces. Cela s'observe en particulier pour le secteur de la rhumatologie, domaine où la compilation des preuves cliniques de l'efficacité du *B. serrata* est la plus importante.

1.4.5. Au Canada

Santé Canada est une institution fédérale canadienne, responsable d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur état de santé. Elle assure d'offrir des services de santé de grande qualité et cherche à réduire les risques pour la santé. Elle inscrit l'oléorésine exsudée du tronc et des branches de *B. serrata* dans la rubrique « Produits à ingrédients multiples pour le soin des articulations ». Santé Canada recommande notamment la substance pour aider à soulager la douleur articulaire et l'enflure associées à l'arthrose du genou. Elle recommande « une dose de 1000 mg d'extrait normalisé à 40% d'acide boswellique, en 3 doses séparées, à utiliser pendant au moins 2 mois afin de pouvoir constater les effets bénéfiques ». [35]

1.4.6. En Europe

1.4.6.1. Généralités concernant la législation des produits de phytothérapie

Les produits de phytothérapie, qui sont commercialisés en Europe sous forme de plantes entières ou divisées et présentées sous de multiples formes galéniques, peuvent s'inscrire dans des statuts juridiques différents. Ainsi, il s'agit de distinguer d'une part les produits de phytothérapie qui sont du ressort du médicament, et d'autre part les compléments alimentaires à base de plantes qui ne sont pas réservés au monopole des pharmaciens et répondent à une législation différente.

En France, la mise sur le marché et la distribution des médicaments relève du monopole pharmaceutique. D'après l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), un médicament est défini par :
« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».
En France, une plante qui est inscrite à la Pharmacopée et qui répond à cette définition est qualifiée de médicament. Dès lors, elle sera règlementée en tant que tel : la substance désignée comme un médicament ne pourra être commercialisée qu'après avoir reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) standard, dont le dossier comporte cinq modules, avec les mêmes niveaux d'exigence en matière d'études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques que pour les médicaments allopathiques comportant des principes actifs d'origine chimique ou biotechnologique ; de plus, elle relèvera du monopole pharmaceutique.

Les plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée Française (XI^{ème} édition) sont réparties en deux listes :

Liste A : plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie, et pour certaines en homéopathie

- Liste B : plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation, pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif.

Dans le cadre d'une harmonisation européenne, le décret n°2008-841 du 22 août 2008 modifiant l'article D. 4211-11 du CSP a été voté. Celui-ci permet la libération du monopole

pharmaceutique de 148 plantes[2] (figurant au sein de la liste A de la Pharmacopée Française uniquement). Ces plantes désignées peuvent désormais être vendues par des personnes autres que des pharmaciens, dans la mesure où celles-ci ne sont pas conseillées en vue d'une indication thérapeutique, ni présentées comme des médicaments (entre autres, aucune allégation de santé n'est autorisée sur le conditionnement).

L'article L 5121-1 du CSP définit les médicaments à base de plantes comme « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Les médicaments à base de plantes ou « phytomédicaments » évoluent eux aussi sous la législation du médicament. À ce titre, leur commercialisation n'est possible qu'après l'obtention d'une AMM, et leur dispensation reste strictement réservée aux pharmaciens. Une AMM peut être accordée à un phytomédicament pour une indication donnée, dans plusieurs cas de figure (article R5121-26 du CSP):

-si la preuve d'efficacité et la sécurité d'emploi est apportée par les résultats d'essais précliniques et cliniques ;

- si l'usage médical a été bien établi depuis au moins dix ans en France, dans la Communauté Européenne ou dans l'Espace économique européen ; présentant une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité (sur preuve d'une documentation bibliographique appropriée).

De nombreux médicaments traditionnels à base de plantes ne pouvaient pas fournir ce type de preuves. Par souci d'harmonisation au niveau européen, dans le but de maintenir une concurrence saine entre les fabricants de médicaments, et dans un enjeu de santé publique, la directive 2004/24/CE a été votée par le Parlement Européen, modifiant - pour ce qui est des médicaments traditionnels à base de plantes - la directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive, qui s'inspire d'une procédure française antérieure (AMM aménagée), vise à introduire une procédure d'enregistrement simplifiée pour les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel. Cette procédure permet la mise sur le marché de médicaments d'usage traditionnel ne disposant pas d'une bibliographie scientifique suffisante pour démontrer leur usage bien établi, mais dont l'ancienneté de l'usage permet de juger de l'efficacité plausible (attestée par des rapports d'experts, des éléments bibliographiques, etc.). La directive a ensuite été transposée dans le droit français en 2008 (décret 2008-436 du 6 mai 2008).
Ainsi, les médicaments traditionnels à base de plantes doivent répondre à un certain nombre de critères :

- ils sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin ;

[2] La liste des 148 plantes libérées du monopole pharmaceutique est disponible sur : www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2008/8/22/SJSP0816560D/jo/texte

- ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés ;
- il s'agit de préparations administrées par voie orale et/ou par inhalation ;
- la durée de l'usage traditionnel est d'au moins 30 ans dont 15 ans au moins dans l'Union Européenne ;
- les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes ; en particulier l'innocuité du produit est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

Sur le conditionnement de ces médicaments traditionnels à base de plantes, on retrouve à la suite de l'indication thérapeutique la mention « *traditionnellement utilisé dans…* ».
L'enregistrement simplifié des médicaments traditionnels à base de plantes doit systématiquement comprendre une évaluation de qualité du potentiel génotoxique de la préparation à base de plantes. L'Agence européenne des médicaments a identifié des problèmes majeurs concernant la disponibilité et la qualité des données de toxicité pour les substances végétales issues d'un usage traditionnel. Cette condition difficile à remplir a certainement contribué, en partie, au faible nombre de dossiers reçus puis acceptés jusqu'à présent.

En parallèle des médicaments à bases de plantes, il existe un marché en forte croissance depuis les vingt dernières années, il s'agit des compléments alimentaires à base de plantes, qui bénéficient d'un statut particulier. Les compléments alimentaires sont définis à la directive européenne 2002/46/CE (transposée en droit français par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006) comme des « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses* […] ».
Ils ne comportent aucune indication thérapeutique, mais possèdent des « allégations santé » évaluées au niveau européen par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food and Safety Agency* ou EFSA).

Le fabricant peut inclure dans un complément alimentaire une plante ou une préparation de plante non traditionnelle en alimentation ou non autorisée en France, mais légalement autorisée dans un autre État membre de la Communauté européenne. En application du décret n°2008-839 du 20 août 2008, les compléments alimentaires ne peuvent cependant en aucun cas renfermer de plantes inscrites sur la liste B de la Pharmacopée Française.
Les compléments alimentaires ne sont pas soumis au monopole pharmaceutique et leur mise sur le marché n'a rien de commun avec celle des médicaments. Mis à part des normes toxicologiques imposées relativement strictes, le dossier pour mettre sur le marché un complément alimentaire à base de plantes ou d'un extrait végétal est bien plus allégé que celui d'un phytomédicament.
Les autorités compétentes en matière de compléments alimentaires sont l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

ainsi que la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF).
Les compléments alimentaires ont été autorisés à la vente dans les pharmacies à partir de 2006. Dès lors, ils peuvent se retrouver sur les mêmes étagères que des phytomédicaments. Leur formulation sous forme de doses et l'effet physiologique qu'ils peuvent exercer (bien que non pharmacologique) au même titre que les phytomédicaments induit la confusion dans l'esprit des consommateurs. Il faut bien prêter attention aux termes employés pour décrire l'un et l'autre, afin de saisir la différence entre une allégation santé et une indication thérapeutique (« *jambes légères* » correspond à une allégation santé autorisé sur l'emballage d'un complément alimentaire ; « *traditionnellement utilisé dans le traitement des jambes lourdes* » fait quant à lui référence à l'indication autorisée sur le conditionnement d'un médicament traditionnel à base de plantes, dans la même sphère d'action).
Les compléments alimentaires peuvent être vendus en dehors du circuit pharmaceutique (en boutique d'alimentation ou magasin de bien-être, en grandes surfaces ou encore sur Internet).
L'assurance de la qualité du produit n'est plus alors certifiée (origine des matières premières, contrôles des matières premières, contrôles lors de la fabrication). Le risque de contrefaçon ou de falsification est considérable, mettant en jeu la santé du consommateur.

1.4.6.2. Statut règlementaire de *B. serrata* en Europe

B. serrata est inscrite à la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne. La drogue y est décrite comme la gomme-résine exsudée du tronc et des branches de *B. serrata* puis séchée à l'air.
La substance n'est pas inscrite pour autant à la Pharmacopée Française.

Le Comité des médicaments à base de plantes (*Herbal Medicinal Products Commitee* ou HMPC) est le comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui a pour mission d'élaborer les avis de l'agence sur les médicaments à base de plantes. Il a été institué par la directive 2004/24/CE. Le HMPC fournit aux États membres de l'Union Européenne (UE) et aux institutions européennes un avis scientifique sur toutes les questions relatives aux médicaments à base de plantes ; il crée des monographies communautaires sur les plantes médicinales et il élabore un projet de « liste communautaire des substances végétales, de leurs préparations et de leurs combinaisons pour utilisation dans les médicaments traditionnels à base de plantes ». Ainsi il vise à faciliter l'harmonisation des procédures au niveau européen et poursuivre l'intégration des médicaments à base de plantes au sein de l'UE. À ce jour, le HMPC n'a fourni aucune monographie concernant *B. serrata*.

L'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP) est une organisation créée en 1989 qui encadre des sociétés nationales de phytothérapie et qui a pour but de faire

progresser le statut scientifique des médicaments de phytothérapie et d'aider à l'harmonisation de leur statut réglementaire au niveau européen. D'une certaine manière, l'ESCOP prend le relais de la Commission E allemande, qui n'a rien publié depuis 1995. En tant qu'expert auprès des principaux acteurs de la régulation du médicament en Europe, elle édite des monographies de plantes médicinales et elle publie des revues scientifiques sur des plantes médicinales et sur des préparations à base de plantes médicinales. Les monographies publiées portent un caractère thérapeutique, à la différence de la Pharmacopée Européenne, qui n'établit que des monographies purement analytiques destinées aux contrôles d'identité et de pureté des drogues ou substances pharmaceutiques.
En 2009, l'ESCOP a publié une monographie de contrôle pour *B. serrata*. La posologie recommandée par l'ESCOP est de 350 à 700 mg d'extrait, 3 fois par jour ; l'usage étant déconseillé aux enfants de moins de douze ans, ainsi qu'aux femmes enceintes (l'ESCOP se base sur la tradition indienne qui évoque le risque abortif induit par la prise de *B. serrata*).

En résumé, *B. serrata* n'est pas considéré en France comme un phytomédicament, et aucun des constituants de l'oléo-gommo-résine exsudée de son tronc et de ses branches ne peut faire l'objet d'un médicament à base de plantes. Malgré une utilisation traditionnelle de plusieurs millénaires sur d'autres continents, et de plusieurs siècles en Europe, l'encens indien - comme de nombreuses autres substances végétales - n'a pas encore été reconnu comme un médicament traditionnel à base de plantes, au sens législatif du terme.

Des essais de génotoxicité (Test d'Ames, aberrations chromosomiques sur le micronoyau, etc.) ont bien été réalisés il y a une dizaine d'années pour les principaux constituants actifs, mais pas forcément sur la drogue totale. La qualité des études est peut-être insuffisante aux yeux de l'Agence européenne et de son comité en charge de l'enregistrement simplifié des médicaments traditionnels à base de plantes.
La preuve d'un usage traditionnel de plus de 30 ans et d'au moins 15 ans au sein de l'Union européenne est sans doute aussi difficile à fournir pour une plante issue d'une tradition principalement non européenne. Ensuite, la complexité de la drogue et sa variabilité selon les conditions climatiques et l'origine géographique rendent difficiles la standardisation sur le plan industriel.
Enfin, dans la plupart des cas, les indications ciblées par la médecine moderne pour un usage médical de cette plante requièrent bien souvent la surveillance du médecin. Or, dans les conditions à satisfaire pour valider un enregistrement simplifié de médicament traditionnel à base de plantes, il est mentionné que le médicament traditionnel est uniquement conçu pour et destiné à une utilisation sans la surveillance du médecin.
Si un dossier de demande d'enregistrement devait être proposé pour hisser *B. serrata* au rang de médicament traditionnel à base de plantes, alors les demandeurs pourraient s'appuyer sur les monographies de contrôle existantes publiées par l'ESCOP et l'OMS.

L'encens indien a connu un regain d'intérêt ces dernières années, tant pour les scientifiques que pour les consommateurs. Le marché croissant du complément alimentaire et la vente par Internet ont permis au *Boswellia serrata* de ne pas tomber en désuétude, bien au contraire. Depuis l'arrêté du 24 juin 2014, autorisant l'emploi du *B. serrata* dans les compléments alimentaires, la précieuse résine issue de l'arbre à encens indien apparaît aujourd'hui dans la composition de dizaines de produits, commercialisés dans toute l'Europe, et plus globalement dans le monde entier. Puisqu'elle répond à la législation des compléments alimentaires, aucune indication thérapeutique ne peut lui être accordée. L'encens indien ne peut servir qu'à maintenir un bon état de santé général, uniquement par le biais d'une action physiologique ou nutritionnelle. Son rôle au sein de l'organisme ne peut en aucun cas relever d'un quelconque mécanisme pharmacologique, cela étant réservé aux médicaments.

La phytothérapie représente aujourd'hui en France et en Europe un marché solide, aux perspectives attrayantes. Les industries pharmaceutiques spécialisées dans la phytothérapie se tournent ces dernières années vers le marché lucratif des compléments alimentaires. À titre d'exemple, le laboratoire Arkopharma a commercialisé « *Boswellia Arkocaps* » (350 mg d'extrait de *B. serrata* par capsules, dont 100 mg d'acides boswelliques totaux) ; EA Pharma a intégré *B. serrata* au sein d'une synergie d'actifs végétaux et d'oligo-éléments, dans son produit Chondrostéo Flash® (150 mg d'extrait de *B. serrata* pour 4 gélules) ; Santé Verte a mis sur le marché le produit Nutralgic® 1000, renfermant un extrait de *B. serrata* couplé à six autres extraits de plantes à tropisme articulaire. D'autre part, des laboratoires spécialisés dans la phytothérapie et/ou la micro-nutrition, qui sont présents sur le marché officinal tels que Pileje, Ysonut ou encore l'américain Solgar, ont chacun développé un ou des produits formulés à base d'extrait de *B. serrata* (seul ou en association avec d'autres extraits de plantes). Il existe une grande variabilité parmi tous les produits disponibles. Ainsi, il convient d'étudier pour chaque produit la composition exacte, et pour chacun des extraits végétaux, le type d'extrait, la formulation et le dosage. Dans l'annexe 3 sont listées les spécialités disponibles en officine qui contiennent de l'encens indien (poudre de résine ou extrait standardisé). Pour chacun des produits sont mentionnés l'ensemble des ingrédients ainsi que la teneur en constituants biologiquement actifs.

IIème PARTIE : CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE LA DROGUE

Les caractéristiques physico-chimiques de l'oléo-gommo-résine exsudée du tronc et des rameaux du *B. serrata* ont été tirées d'une part de la Pharmacopée Européenne (9ème édition), et d'autre part de la Pharmacopée ayurvédique de l'Inde. [36]

2.1 - Description de la drogue

2.1.1. Description macroscopique

La drogue se présente sous la forme de stalactites transparentes qui se déchirent, se concrètent à l'air une fois la fraction volatile de surface évaporée, et forment des agglomérats de forme arrondie ou irrégulière et de taille variable : jusqu'à 5 cm de long sur 2 cm d'épaisseur. Ces exsudats de couleur jaune brunâtre parfois brun-rouge ne cristallisent pas mais se brisent néanmoins en fragments conchoïdaux. Cela s'explique par le fait qu'ils sont formés de couches successives déposées lors de l'épanchement. Les agglomérats sont cassants et parfumés. Leur surface est fracturée, cireuse, translucide et couverte d'une poussière grise. La cassure est mate ou légèrement brillante. Cette drogue brûle facilement et dégage une odeur caractéristique lors de la combustion (résine balsamique). Le goût est aromatique et agréable (Figure 7).



Figure 7 : gomme résine exsudée du tronc de *Boswellia serrata* [33]

2.1.2. Description microscopique

L'encens observé au microscope montre des débris de fibres, des cellules rectangulaires de liège mais très peu de globules d'huile jaunâtre. En revanche, de nombreux fragments cristallins, petits ou grands, de forme ovale à ronde ou rhomboïdale sont présents.

2.2 - Identification de la drogue

Les critères d'identification de la gommo-résine de *B. serrata* tels que définis par la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne sont résumés dans le tableau ci-après (Tableau 1).

Caractéristiques générales	
Corps étrangers	<5,0%
Perte à la dessiccation	<8,0%
Cendres totales	<10,0%
Cendres insolubles dans l'acide	<8,0%
Fraction soluble dans l'alcool	>45,0%
Fraction soluble dans l'eau	>28,0%
Tests chimiques d'identification	
Trituration dans l'eau	Émulsification de la drogue
Immersion dans l'alcool à 90°	Blanchiment et opacification de la surface de la drogue
Ajout de H_2SO_4	La fracture prend une couleur rouge cerise
Observation sous lumière UV	
Pour un extrait aqueux	254 nm : bleu foncé 366 nm : vert clair
Pour un extrait alcoolique	254 nm : vert clair 366 nm : incolore

Tableau 1 : identification de la drogue de *B. serrata*

Il existe une variabilité considérable dans la qualité des extraits de *B. serrata*, en l'absence d'un processus industriel universel d'extraction à l'échelle mondiale (solvants d'extraction qui diffèrent, méthode d'extraction qui diffèrent, etc.). Selon les régions du

monde, les États imposeront des normes plus ou moins strictes au travers des pharmacopées.

Aux États-Unis par exemple, la FDA insiste pour que la drogue issue du *B. serrata* ne comporte pas plus de 20 ppm de métaux lourds totaux (impuretés inorganiques), et que les teneurs en pesticides et autres impuretés organiques figurant sur une liste définie restent acceptables (les solvants d'extraction doivent aussi être testés). Aussi, le total de la fraction de bactéries aérobies ne doit pas excéder 10^4 UFC/g, et la drogue ne doit comporter ni *Salmonella spp.* ni *Escherichia coli*. La Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée ayurvédique de l'Inde ne précisent pas de taux maximal pour la bactériologie ni pour la teneur en métaux lourds. Toutefois, en Europe le *B. serrata* est commercialisé sous la législation des compléments alimentaires. Dans ce contexte, les normes encadrant la commercialisation des denrées alimentaires qui sont imposées par l'EFSA, en vigueur depuis le 9 janvier 2007, s'appliquent aux extraits de *B. serrata* : ces normes prévoient notamment le contrôle des teneurs en divers contaminants pour lesquels elle fixe des valeurs maximales (mycotoxines, métaux, dioxines et polychlorobiphényles, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.). [37]

La monographie de *B. serrata* figurant à la Pharmacopée Européenne (9ème édition) comporte un volet analytique. Celui-ci comporte la méthodologie pour une chromatographie sur couche mince (analyse qualitative) et une chromatographie en phase liquide (analyse qualitative et quantitative).

La chromatographie sur couche mince (CCM) consiste en la séparation des composés chimiques d'une substance selon leur affinité respective pour une phase mobile, en migration sur une plaque de silice. La solution à examiner et la solution témoin sont déposées sur la même plaque. Après développement, séchage à l'air et examen en lumière ultraviolette à 254 nm, voici ci-après le résultat attendu (Figure 8) :

Haut de la plaque	
———	———
———	———
Acide acétyl-11-céto-β-boswellique : une bande d'atténuation de fluorescence	Une bande d'atténuation de fluorescence (acide acétyl-11-céto-β-boswellique)
Acide 11-céto-β-boswellique : une bande d'atténuation de fluorescence	Une bande d'atténuation de fluorescence (acide 11-céto-β-boswellique)
Solution témoin	**Solution à examiner**

Figure 8: schéma d'une plaque de CCM réalisée selon la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne, à partir d'une solution témoin d'AKBA et de KBA (à gauche) et d'une solution de résine de *B. serrata* (à droite)

Les bandes obtenues par l'AKBA et le KBA sont d'intensités approximativement équivalentes. D'autres faibles bandes d'atténuation peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

La Pharmacopée ayurvédique de l'Inde prévoit d'utiliser une solution alcoolique pour les solutions à examiner et la solution témoin, et d'employer un mélange toluène/acétate d'éthyle (9: 1) pour la phase mobile. Après développement et séchage à l'air, l'examen sous lumière U.V. (366nm) révèle quatre zones fluorescentes (Figure 9).

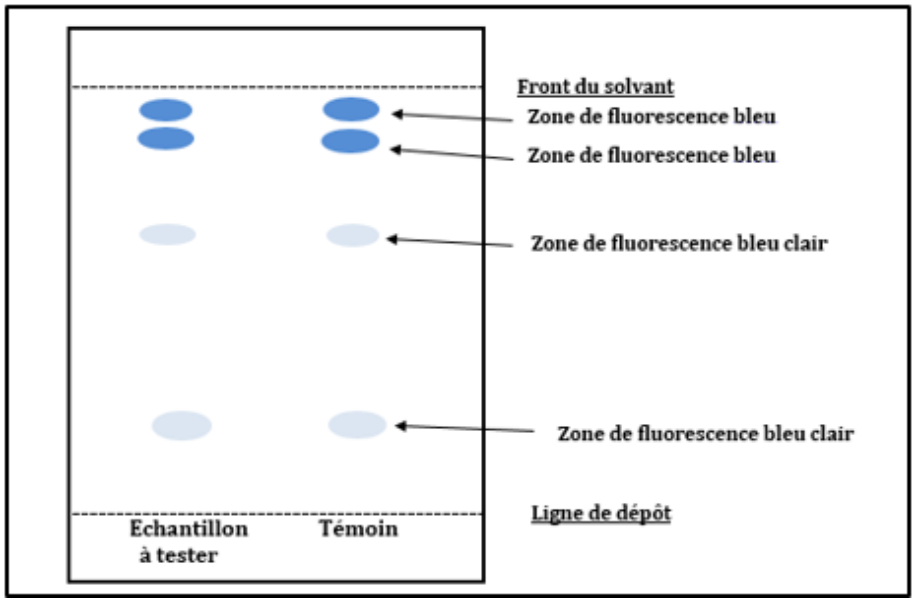


Figure 9: Schéma des chromatogrammes attendus, d'après la procédure de CCM décrite dans la monographie du *B. serrata* de la Pharmacopée ayurvédique de l'Inde

Contrairement à la Pharmacopée Européenne, la Pharmacopée ayurvédique de l'Inde présente, pour l'ensemble des CCM, des valeurs de facteurs de rétention (Rf). Ainsi, les valeurs respectives de Rf attendues dans les conditions précédentes sont : 0,23 (bleu clair), 0,79 (bleu clair), 0,91 (bleu) et 0,96 (bleu).

La 9ème édition de la Pharmacopée Européenne décrit une méthode analytique de dosage par chromatographie liquide, permettant notamment de doser principaux acides boswelliques.

2.3 - Composition chimique

L'extrait de *B. serrata* utilisé comme ressource thérapeutique est composé de trois parties : l'huile essentielle, la gomme et la résine.

2.3.1. Huile essentielle ou volatile

Des canaux glandulaires schizogènes, tapissés de cellules sécrétrices sont retrouvés au sein du tronc des arbres à encens se trouvent Ce sont elles qui produisent et sécrètent l'huile volatile qui se retrouve ensuite au sein de la gomme-résine. L'huile essentielle (HE) remplit spécifiquement plusieurs fonctions:

- Équilibre thermique par évaporation rafraichissante des essences pour protéger le végétal de la chaleur.
- Protection vis-à-vis des rayons UV solaires (dégagement d'essence volatile de la résine exsudée pour entourer le végétal d'un fin « brouillard » de vapeur d'HE).
- Protection de la plante contre les pathogènes (bactéries, virus, champignons)
- Protection contre les insectes parasites, les insectes xylophages ainsi que les herbivores (éléphants).

2.3.1.1. Caractères physico-chimiques de l'HE

L'HE du *B. serrata* représente en moyenne 4 à 9% de l'extrait total, mais selon certains auteurs, sa proportion pourrait atteindre jusqu'à 16% de l'extrait. [2] [38]
L'HE issue du *B. serrata* se présente comme une solution mobile incolore à jaune pâle, très aromatique (résineuse, terpénique, boisée, chaude).
Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'HE obtenue par distillation de l'oléo-gommo-résine de *B. serrata* sont résumées dans le tableau ci-après (Tableau 2).

Densité à 20°C	**Entre 0,843 et 0,849**, soit environ 52 gouttes par ml (compte-goutte Codex)
Indice de réfraction à 20°C	**Entre 1,455 et 1,469**
Pouvoir rotatoire	**Entre + 26° et +31°**
Point éclair (inflammabilité)	**+35°C**
Point d'ébullition	**+140°C**
Test de solubilité à 20°C: Dans l'éthanol (80% V/V)…….. Dans l'huile…….. Dans l'eau……	 Soluble Soluble Insoluble

Tableau 2 : principales caractéristiques physico-chimiques de l'HE d'encens indien obtenue par distillation de l'oléo-gommo-résine exsudée du tronc de *B. serrata*

Le pouvoir rotatoire permet de mettre en évidence une huile pure et naturelle. En effet, si le résultat de la mesure du pouvoir rotatoire diffère des normes décrites pour la rotation « lévogyre » ou « dextrogyre », alors cela révèle la présence indésirable de molécules aromatiques non naturelles au sein de cette huile essentielle : il y a dans ce cas falsification de l'HE.

2.3.1.2. Analyses chromatographiques

Les analyses chromatographiques indiquent que l'HE de *B. serrata* est constituée d'une quarantaine de composés chimiques différents. [39]

Les carbures monoterpéniques représentent 90% des composés : (+)-α-thujène, sabinène, α-pinène, p-cymène en nette majorité, mais aussi d-limonène, δ-3-carène, α-phellandrène, etc. en faibles proportions. Parmi les composés minoritaires, se retrouvent du méthylchavicol (allylpropénylphénol de type méthyl-éther : 1 à 5%), des alcools monoterpèniques (linalol en faible quantité), des sesquiterpènes (β-bourbonène, δ-élémène, α- et β-copaène, etc.) ainsi que des diterpènes (m-camphorène, p-camphorène, serratol, cembrénol en faibles quantités). L'huile essentielle ne contient aucun triterpène, ces molécules étant trop lourdes pour être entraînées par distillation. [4-5] [9]

Le diagramme suivant (Figure 10) a été obtenu en réalisant un classement par familles chimiques des principaux constituants de l'HE de *B. serrata*. La valeur donnée en % pour chaque composé, est une valeur moyenne calculée *via* neuf lots d'HE, provenant de différents fournisseurs. Ce diagramme illustre la nette prédominance des carbures monoterpéniques au sein de l'HE de *B. serrata*.

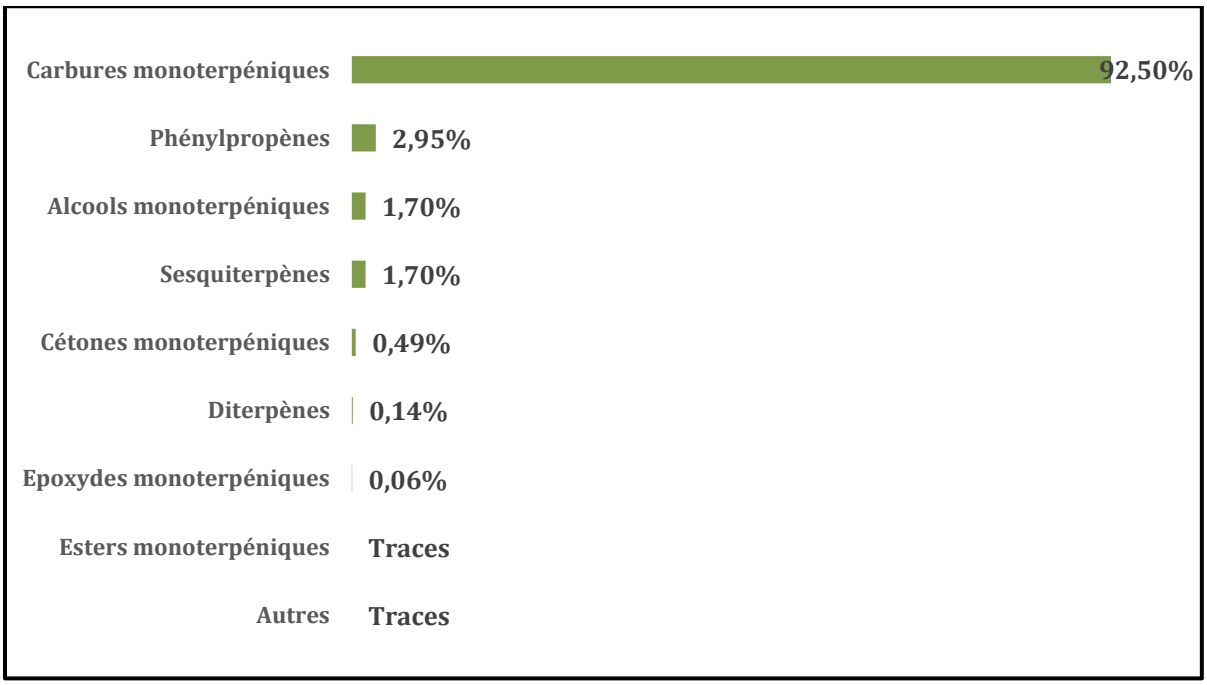


Figure 10 : Constituants de l'HE de *B. serrata*, classés par familles chimiques

La liste des constituants chimiques identifiés dans l'HE de *B. serrata*, ainsi qu'une représentation de leur formule chimique est présentée en annexe 4.

Le profil chromatographique de l'HE de *B. serrata* varie dans la proportion des constituants ; cette variabilité est impactée par le moment de la récolte de l'exsudat, mais surtout elle est corrélée à l'origine géographique de l'échantillon. L'extrait de *B. serrata* pourrait être classé selon son pays d'origine en fonction de l'analyse des constituants, qui prend alors une valeur chimiotaxonomique. Ainsi, les HE obtenues à partir de *B. serrata* provenant de l'Ouest de l'Inde (Rajasthan) et du Pakistan (Baloutchistan) sont particulièrement riches en (+) -α-thujène : jusqu'à 75%. L'encens provenant du Rajasthan est intéressant pour le rendement de distillation de son huile volatile (10%) et son prix, en revanche ses qualités aromatiques sont limitées. Les arbres à encens indien qui ont été implantés dans la région d'Oman ou dans le golfe d'Aden expriment quant à eux une huile essentielle riche en α-pinène (40 à 45%) et se rapprochent des HE obtenues à partir d'arbres à encens endémiques de ces régions (*B. sacra, B. papyrifera*). [40]

Vers 1975, Franchomme introduisit la notion de chémotype, officialisée dans l'Union Européenne en 2006 avec l'adoption du règlement européen REACH[3] (règlement n° 1907/2006). Le chémotype se définit par « une entité chimique distincte au sein d'une même espèce ». [40] En fonction de l'origine géographique, de l'altitude, du type de sol, du climat, de l'équipement génétique de la plante, de la saison, une plante va privilégier certaines voies métaboliques au détriment d'autres voies ; cela aboutit à la production d'une huile essentielle de composition biochimique différente. Le chémotype met alors en valeur un ou deux composés très spécifiques d'une huile essentielle, très intéressants, même si quelquefois ils sont très minoritaires. Cette sorte de carte d'identité de l'huile essentielle permet alors de mettre en avant un (des) constituant(s) biochimique(s) quantitativement plus présent(s), par comparaison aux huiles essentielles obtenues pour la même espèce botanique dans des conditions différentes de production. Pour une espèce botanique, la variation entre deux chémotypes peut être parfois telle que les usages thérapeutiques seront très différents. [41]

À ce jour, aucun chémotype n'est officiellement reconnu pour distinguer l'HE de *B. serrata* selon le biotope dont provient la matière première végétale ; mais cela pourrait évoluer au cours des prochaines années.

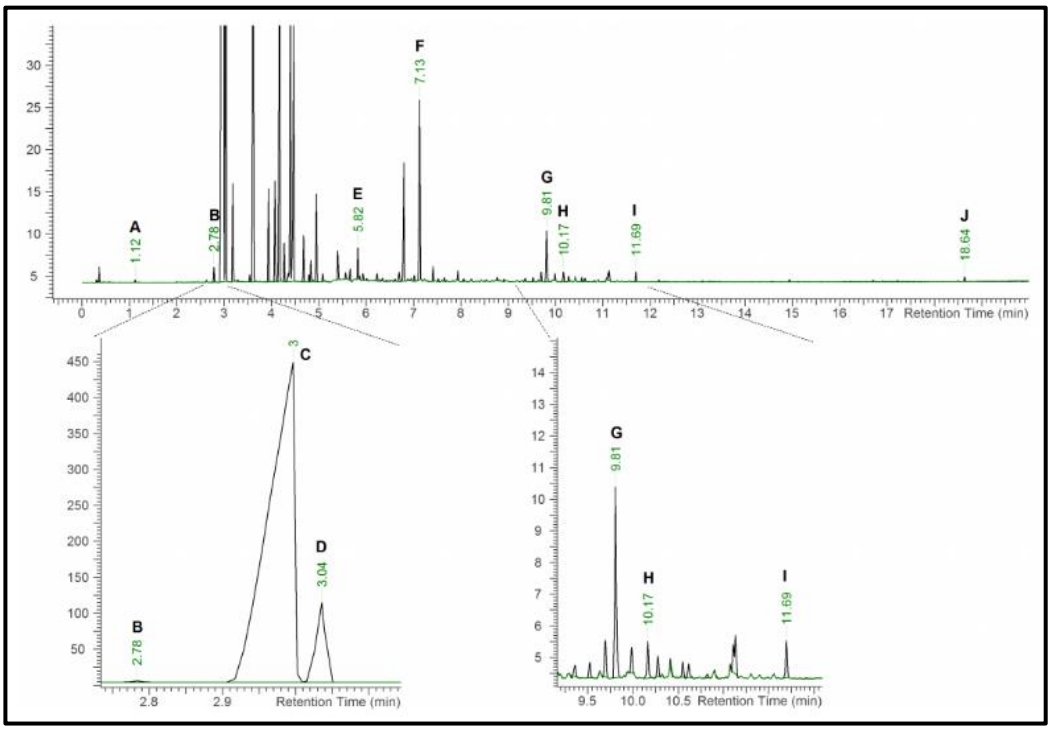
La technologie moderne permet d'analyser précisément la nature et la proportion des différents composants biochimiques d'une huile essentielle, d'en assurer la séparation et la quantification. Les analystes font généralement appel à la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme pour le contrôle de la qualité d'une HE, et à la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse pour quantifier précisément chacun des composants. Ces contrôles analytiques sont essentiels pour garantir un produit de qualité médicale. Hélas, Les producteurs, distributeurs et

[3] Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and restriction of CHemicals) recense, évalue et contrôle les substances chimiques fabriquées, importées, mises sur le marché européen, depuis 2007.

laboratoires spécialisés capables de fournir une HE de qualité médicale sont trop peu nombreux. Il existe un nombre considérable sur le marché des HE de produits falsifiés, contrefaits, contaminés ou issus d'une distillation mal maîtrisée.

Un tableau montrant des exemples de profils chromatographiques variés d'HE d'encens indien, tous en provenance d'Inde (pas de précision quant à la région exacte de provenance) est présenté en annexe 5. Cette variabilité de profil chimique des huiles volatiles entraîne vraisemblablement une légère modulation des activités biologiques de celles-ci.

Parmi les lots présentés dans l'annexe 5, deux échantillons ont attiré notre attention : il est fort probable que les lots FRS03IPRO712 (échantillon n°4) et AH9KENCENSINDE (échantillon n°8) soient falsifiés. En effet, pour ces deux lots le pouvoir rotatoire est très éloigné de la norme fixée pour cette huile essentielle (respectivement -12° et -4 à +1° au lieu de +26 à +31°). En outre, la densité mesurée pour ces deux échantillons est supérieure à la fourchette de 0,843 à 0,849 qui caractérise l'HE de *B. serrata* (densités respectives mesurées pour les échantillons n°4 et n°8 : 0,8646 et de 0,8680). Le bulletin d'analyse chimique fourni par le fournisseur de l'échantillon n°8 ne rend compte de l'identification et de la quantification que de 83% du total de l'échantillon. Ainsi, certains fournisseurs s'arrangent parfois pour éluder une partie plus ou moins importante de l'éventail chimique contenu dans une HE, et pour présenter des résultats en apparence acceptables. Il est parfois très difficile de juger de la qualité d'une HE. Lors de l'analyse d'un échantillon d'HE, afin de l'identifier, il faut rechercher généralement des molécules clés permettant d'identifier rapidement avec un fort taux de probabilité l'huile essentielle. Dans le cas de l'HE de *B. serrata*, il faut visualiser correctement la position de ces composés, par comparaison avec un chromatogramme type (Figure 11 [42]).



Légende : A : toluène ; B : hashishène ; C : α-thujène ; D: α-pinène ; E : β-thujone ; F : méthylchavicol ; G : β-bourbonène ; H : méthyleugénol ; I : kessane ; J : serratol.

Figure 11 : Chromatogramme typique de l'HE de *B. serrata* sur une colonne DB-5 [42]

2.3.1.2.1 Toluène (A)

Le toluène (Figure 12) ou méthylbenzène, est un hydrocarbure aromatique présent naturellement dans le monde végétal : dans la plupart des huiles issues de *Boswellia spp.* mais aussi dans les huiles issues d'autres résineux (Ciste à gomme ou *Cistus ladaniferus*; Élémi ou *Canarium luzonicum*; Pin blanc ou *Pinus strobus*). De même, les aiguilles du pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) et de l'épicéa commun (*Picea excelsa*) émettent du toluène une fois tombées au sol en forêt. [43]

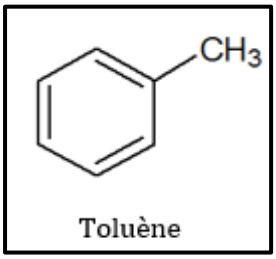


Figure 12

L'origine du toluène dans le monde végétal n'a pas été clairement élucidée. Les chercheurs ont pu relier une émission de toluène par le tournesol (*Helianthus annuus*) et le pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) en réponse à un stress environnemental. [44]

Bien que la substance soit classée par l'UE parmi les composés susceptibles de nuire au fœtus (H361d), la teneur en toluène de l'HE de *B. serrata* est systématiquement inférieure à 0,10%. Le risque devient tout relatif à ces concentrations, dès lors que des conditions d'utilisation normales et raisonnablement prévisibles sont respectées (concentration d'HE dans le produit fini, fréquence, durée, surface d'application, site d'application, quantité utilisée à chaque application, population cible). Le toluène n'apparaît généralement pas dans les bulletins d'analyse chromatographique fournis par les laboratoires , et ce pour deux raisons principales :

- les HE sont dilués dans un solvant avant l'analyse en phase gazeuse, et le toluène est bien souvent co-élué avec ces solvants dans les premières minutes du chromatogramme. Cette partie du chromatogramme est alors négligée par le laboratoire, ou le toluène passe inaperçu.
- Si le toluène représente moins de 0,05% du signal total, alors certains analystes décident volontairement de ne pas prendre un tel pic en considération dans le traitement du signal.

2.3.1.2.2. Hashishène (B)

Le 5,5-diméthyl-1-vinylbicyclo-[2.1.1]hexane fut d'abord observé dans les résines d'encens. [38]

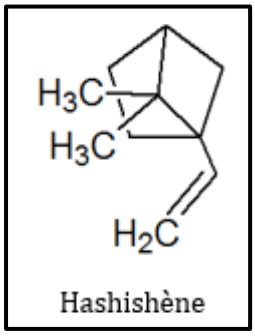


Figure 13

Dans l'HE de *B. serrata*, elle figure généralement à un taux compris entre 0,1 et 0,2%, (jusqu'à plus de 1%). Cette substance serait susceptible d'être rebaptisée officiellement pour porter le nom de hashishène (Figure 13), car en 2014 une équipe de chercheurs (Marchini M. *et al.*) a démontré sa présence dans les composés volatils de la résine du *Cannabis sativa* L. aussi appelée haschich (« *hashish* » en anglais). Le composé demeure toutefois absent du cannabis séché.
Le hashishène apparaît lors de la fabrication du haschisch, par réarrangement photolytique du myrcène (présent abondamment dans *Cannabis sativa* L. à l'état frais). [45]

2.3.1.2.3. A-thujène (C) et α-pinène (D)

C'est le critère le plus évident permettant de déterminer si une huile de *Boswellia* est de type *serrata* en provenance d'Inde, ou s'il s'agit d'un autre type d'encens. En effet, la fraction monoterpénique du *B. serrata* en provenance d'Inde est majoritairement dominée par l'α-thujène (Figure 14), alors que l'α-pinène (Figure 15) est beaucoup plus présent dans d'autres espèces. L' α-thujène est quantifié à des teneurs de 55 à plus de 75% dans le *B. serrata* en provenance d'Inde. Quant aux *B. serrata* implantés au Moyen-Orient, ils expriment le même type d'HE que le *B. sacra* ou *B. carterii*, on retrouve une forte domination de l' α-pinène (plus de 45%).

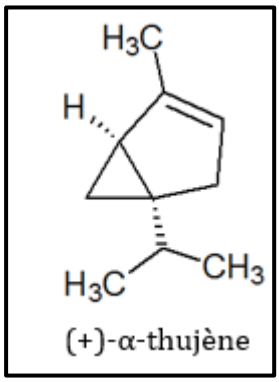


Figure 14

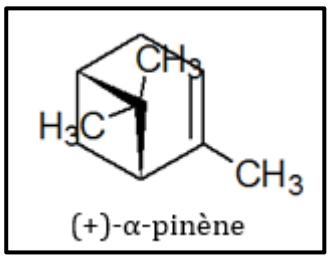


Figure 15

2.3.1.2.4. β-Thujone (E)

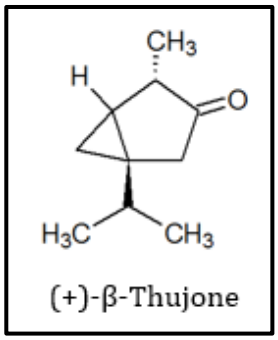


Figure 16

La β-thujone (Figure 16) n'est pas systématiquement considérée comme un marqueur de l'HE de *B. serrata*. Certains analystes négligent le pic relatif à ce composé, tellement sa valeur est faible. D'autres auteurs s'accordent à dire que cette substance est un bon marqueur de *B. serrata*, car il est systématiquement présent pour cette espèce, à des taux quasiment généralement inférieurs à 0,5%. Les thujones sont des cétones neurotoxiques et abortives. Les HE qui en contiennent de fortes proportions (jusqu'à plus de 50% avant la floraison de certaines espèces) deviennent difficiles d'emploi. C'est le cas notamment du cèdre blanc ou thuya occidental (*Thuja occidentalis*) ou encore de la sauge officinale (*Salvia officinalis*). En France, ces HE demeurent sous monopole pharmaceutique.

2.3.1.2.5. Méthylchavicol (F) et méthyleugénol (H)

L'HE de *B. serrata* peut atteindre une teneur en méthylchavicol encore appelé estragole de 1 à 4-5% (Figure 17). Monoterpènes exceptés, c'est le composé le plus abondant de l'HE d'encens indien. Il peut être accompagné d'autres phénylpropanoïdes, comme le méthyleugénol (souvent présent, bien qu'à des teneurs minuscules/ Figure 18) ou encore l'élémicine (plus rarement détectée/ Figure 19). La teneur maximale en méthyleugénol (CAS 93-15-2) dans les cosmétiques est réglementée au niveau européen selon le type de cosmétique réalisé (annexe III du Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques). Par exemple, pour un produit à usage bucco-dentaire ne peut excéder 2 ppm (0,0002%) de méthyleugénol.

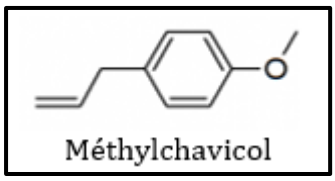


Figure 17

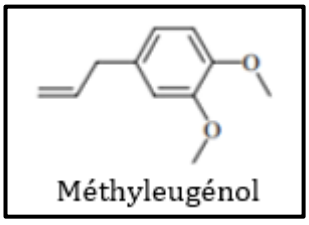


Figure 18

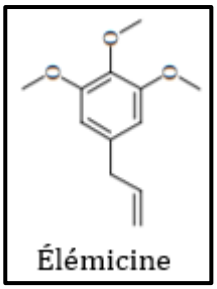
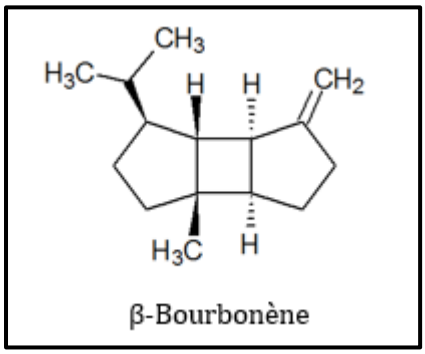


Figure 19

2.3.1.2.6. β-Bourbonène (G)

Le profil sesquiterpènique de l'HE de *B. serrata* est peu complexe, par comparaison avec les HE issues des autres arbres à encens. Le β-bourbonène (Figure 20) est sans doute le sesquiterpène le plus représenté dans l'HE de *B. serrata*, avec une teneur généralement comprise entre 0,3 et 0,7%. Certains lots ont toutefois pu révéler une teneur en β-bourbonène supérieure à 3%.

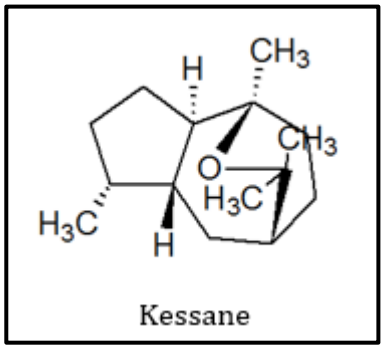


β-Bourbonène

Figure 20

2.3.1.2.7. Kessane (I)

Le kessane (Figure 21) est un excellent candidat pour biomarquer et identifier une HE de *B. serrata.* Concernant les HE, ce composé n'est quasiment retrouvé nulle part. En revanche, il arrive bien souvent que les analystes ne le comptabilisent pas lors de la chromatographie, tellement ce constituant est peu représenté (jusqu'à 1,8% de kessane lors d'une extraction au CO2, mais habituellement en-dessous de 0,3% sur des analyses de routine à partir d'extraits classiques).

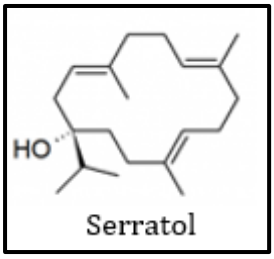


Kessane

Figure 21

2.3.1.2.8. Serratol (J)

Le serratol (Figure 22) peut coéluer avec l'incensole, très commun chez *Boswellia spp*. Dans ce cas, il pourrait passer inaperçu. Toutefois, l'incensole est souvent très peu présent voire absent de la grande majorité des échantillons d'HE de *B. serrata*. Dans ce cas, bien qu'en faible proportion, le serratol est un excellent biomarqueur de l'HE de *B. serrata*. L'incensole et le serratol appartiennent à la famille des diterpènes, ils font partie des molécules à plus haut poids moléculaire retrouvés dans les HE (respectivement 306,49 $g.mol^{-1}$ et 290,49 $g.mol^{-1}$).



Serratol

Figure 22

2.3.2. La gomme

La gomme représente 23 à 36% de l'extrait total. C'est une fraction hydrosoluble. [5] [46]

Elle se compose principalement d'eau et de macromolécules osidiques, hétérogènes et ramifiées : des polysaccharides essentiellement constitués par du D-galactose (46%), du D-arabinose (12%), du D-mannose, de l'acide 4-méthyl-D-glucuronique, du D-xylose, du digitoxose, de l'acide galacturonique et du rhamnose. On retrouve aussi quelques enzymes digestives dans la gomme. [18] [46-47]

2.3.3. La résine

La résine est la fraction majoritaire de l'oléo-gommo-résine. Elle représente entre 50 et 65% de l'extrait total. Elle comprend un mélange de terpénoïdes, dont les plus

représentés sont des acides triterpéniques (>25% de la résine). Parmi eux, il y a une grande proportion d'acides triterpéniques pentacycliques qui sont les constituants biologiquement actifs de la gommo-oléorésine élaborée par *B. serrata*. Ils sont réunis sous le terme « **acides boswelliques** ».

2.3.3.1. Les acides boswelliques

Les analyses chimiques conduites sur des extraits de *B. serrata* originaires d'Afrique et d'Inde ont permis de retrouver jusqu'à 12 acides triterpéniques pentacycliques différents. [46].

Les constituants principaux à retenir sont au nombre de six (Figure 23) [48] :

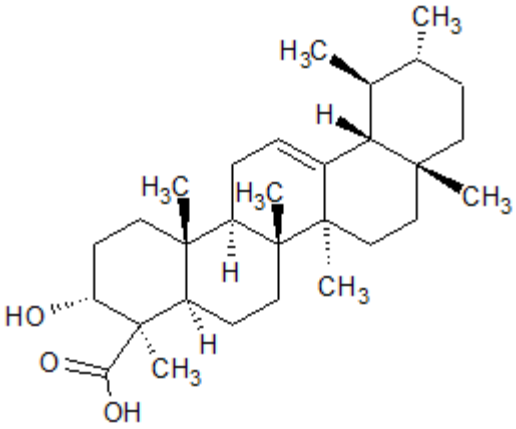
- l'acide β-boswellique (βBA) : le plus abondant,
- l'acide α-boswellique (αBA),
- l'acide 11-céto-β-boswellique (KBA),
- l'acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA),
- l'acide 3-O-acétyl-β-boswellique (AβBA),
- l'acide 3-O -acétyl-α-boswellique (AαBA).

D'après la 9ème édition de la Pharmacopée Européenne, l'encens indien (drogue desséchée) contient au minimum 1% d'acide 11-céto-β-boswellique (KBA) et au moins 1% d'acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA). [31]

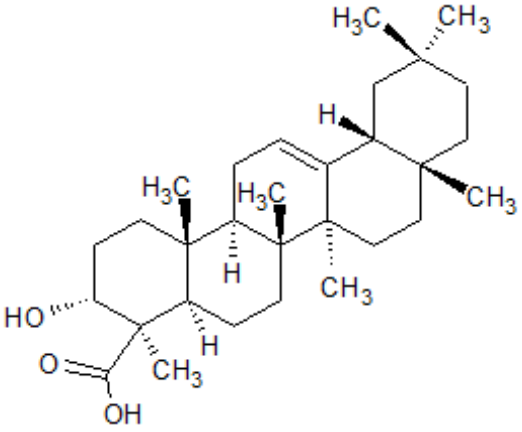
Les caractéristiques physiques des principaux acides boswelliques sont présentées dans le tableau 3.

Nom	Masse moléculaire	Point de fusion	Pouvoir rotatoire
Acide α-boswellique et acide β-boswellique (BA)	456,71	226-274°C	+ 138°
Acide 3-O-acétyl-α-boswellique et Acide 3-O-acétyl-β-boswellique (ABA)	498,75	252-255°C	+ 138°
Acide 11-céto- β-boswellique (KBA)	470,70	195-197°C	+ 78,5°
Acide 3-O-acétyl-11-céto- β-boswellique (AKBA)	512,73	271-274°C	+ 88,5°

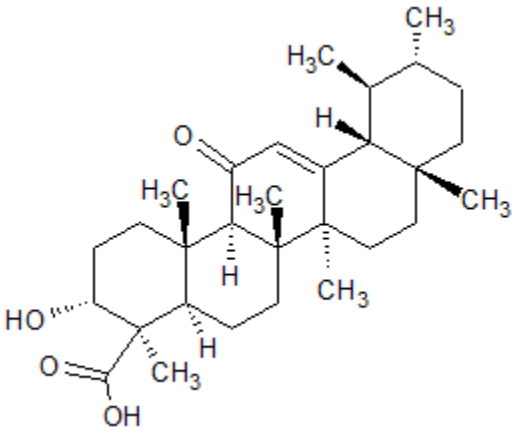
Tableau 3 : Caractéristiques physiques des principaux acides boswelliques [49]



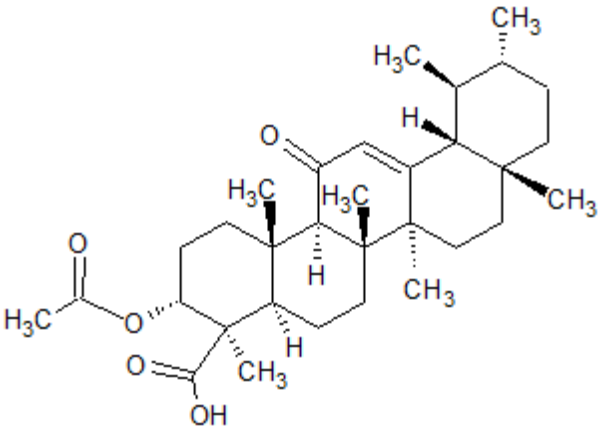
Acide β-boswellique (βBA)



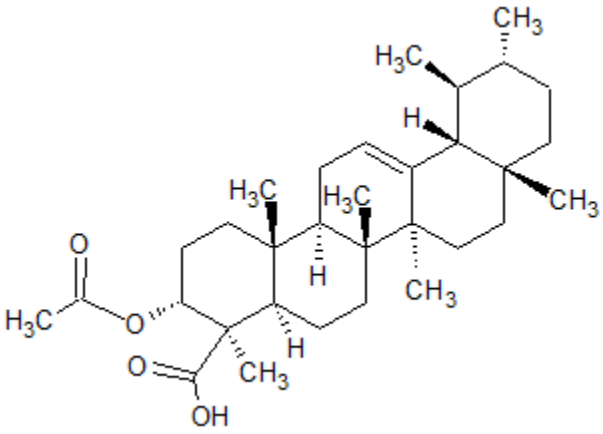
Acide α-boswellique (αBA)



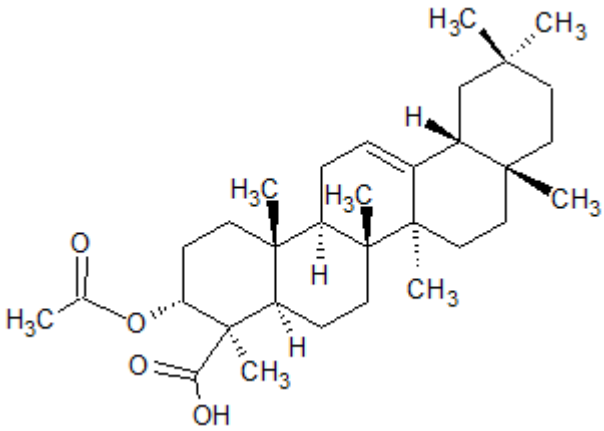
Acide 11-céto-β-boswellique (KBA)



Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA)



Acide 3-O-acétyl-β-boswellique (AβBA)



Acide 3-O-acétyl-α-boswellique (AαBA)

Figure 23 : Les principaux acides boswelliques présents dans la résine du *B. serrata*

2.3.3.2. Les acides tirucalliques

Dans la résine de *B. serrata* sont également présents des acides tétracycliques : les acides tirucalliques et leurs dérivés (Figure 24). [50]

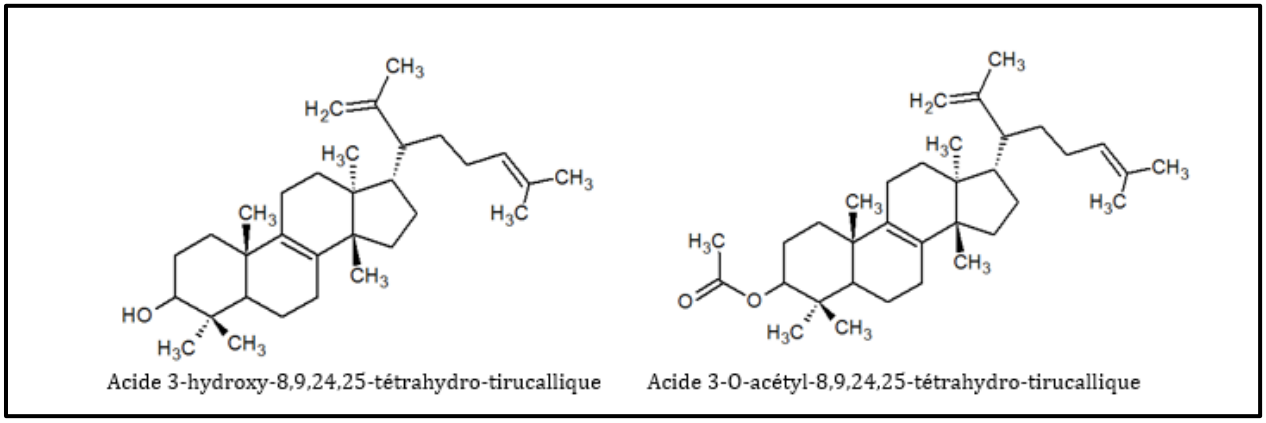


Figure 24 : Les principaux acides tirucalliques présents dans la résine du *B. serrata*

2.4 - Extraction des principes actifs de l'exsudat

Les acides boswelliques étant considérés comme les constituants biologiquement actifs de la gommo-résine de *B. serrata*, ils ont été isolés.

Le procédé industriel d'extraction des acides boswelliques commence par un dégraissage de la résine à température ambiante. Cela permet d'éliminer 40% des graisses et des huiles essentielles. Puis, l'extrait subit une percolation, une extraction sélective, un fractionnement, et une concentration sous vide. Il en résulte l'obtention d'une poudre blanchâtre, de couleur crème. L'extrait final représente environ 12% de la matière première initiale. Concernant le choix du solvant d'extraction, il s'agit généralement d'un alcool (l'éthanol généralement, parfois le méthanol). Les procédés d'extraction précis sont bien souvent difficiles à obtenir, ils relèvent du secret industriel.

III^{ème} PARTIE : LES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DE *BOSWELLIA SERRATA*

L'usage thérapeutique millénaire de l'encens indien repose sur des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Afin d'expliquer la diversité des indications traditionnelles de la résine du *B. serrata*, il s'agit d'étudier les mécanismes d'action de la substance au sein du vivant. Les progrès techniques modernes appliqués à la pharmacologie permirent d'identifier les cibles biologiques des constituants actifs de la drogue. Les premiers essais cliniques se limitèrent au domaine de la rhumatologie (arthrose, arthrite). Puis l'encens indien connut un intérêt grandissant. Le champ d'action de la recherche sur le *B. serrata* s'ouvrit à de nouveaux domaines tels que l'hépatogastroentérologie, la dermatologie, la pneumologie et plus récemment l'oncologie et la neurologie. Les résultats en clinique furent parfois probants, mais bien souvent l'effet thérapeutique espéré ne fut pas atteint.

Bien que l'étude des paramètres pharmacocinétiques révèle une absorption limitée des acides boswelliques, l'innovation galénique permet aujourd'hui de repousser les limites de l'emploi de cette drogue. Des essais pilotes testant des formulations prometteuses ouvrent de nouvelles perspectives en terme d'application thérapeutique.

Cette partie comporte d'une part une étude pharmacocinétique des extraits de *B. serrata* ainsi que des constituants biologiquement actifs isolés de la résine, et d'autre part une revue de la littérature de l'ensemble des expérimentations *in vitro*, chez l'animal et chez l'humain dans l'ensemble des domaines d'activité à l'étude. Seuls les essais concernant l'encens indien en monodrogue furent inclus dans cette revue bibliographique.

3.1 - Données pharmacocinétiques sur le *Boswellia serrata*

3.1.1 Absorption

La performance pharmacologique des acides boswelliques dépend de la structure chimique et de la nature des groupements fonctionnels. Diverses études pharmacocinétiques ont révélé (chez l'animal et chez l'Homme) une faible biodisponibilité des acides boswelliques lors d'administrations *per os*, ce qui conduit à des concentrations plasmatiques très faibles en acides boswelliques, nettement inférieures aux concentrations pharmacologiquement actives requises *in vitro* pour présenter une activité anti-inflammatoire. Il est possible que cette faible biodisponibilité ait contribué à un certain nombre d'échecs thérapeutiques dans les essais réalisés tant sur l'animal que sur l'Homme. Pour cette raison, l'utilisation de l'encens indien dans la pratique clinique contemporaine et le développement pharmaceutique ont pris un retard considérable.

Les constituants les plus étudiés sont l'acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA) et l'acide 11-céto-β-boswellique (KBA), considérés longtemps comme les plus actifs du point de vue pharmacologique. L'AKBA est bien plus actif que le KBA dans les essais *in vitro*, cependant l'AKBA est bien moins absorbé que le KBA. [51]

Une première étude pharmacocinétique a été conduite chez l'Homme en 2004. [38] Les différents paramètres pharmacocinétiques de l'acide 11-céto-β-boswellique (KBA) ont été étudiés, après ingestion d'une capsule unique de 333 mg d'extrait de *B. serrata*. Le KBA a été assez rapidement absorbé au niveau gastrique. Un pic plasmatique de 2,7 µmol/ml a été mesuré au bout de 4,5 h après ingestion. Le temps de demi-vie plasmatique est d'environ six heures (5,97 ± 0,95 h).
Les auteurs affirment qu'il faudrait une prise de *B. serrata* toutes les six heures afin de maintenir un taux satisfaisant en principes actifs. Une administration *per os* à raison de trois fois par jour aboutirait à une concentration plasmatique thérapeutique stable au bout de trente heures. [38]
Une autre étude, conduite en 2008 par Tawab *et al.* rapporte que la concentration plasmatique en KBA est de 1.6 µmol/ml chez l'homme après l'administration d'une dose unique de 1600 mg d'extrait de *B. serrata*, alors que l'autre acide AKBA n'est pas détectable. [52]
Il est possible que les composés lipophiles diffusent plus rapidement à travers la membrane cellulaire de l'épithélium intestinal, qui constitue la première barrière pour l'absorption orale (sans compter les barrières chimiques que constituent les enzymes digestives et le pH gastrique, au préalable). Néanmoins, les triterpènes pentacycliques lipophiles tels que le KBA et l'AKBA peuvent également avoir une capacité réduite pour traverser la monocouche Caco-2. C'est ce qu'a démontré une étude conduite sur des cellules Caco-2, suggérant que l'AKBA et le KBA sont faiblement absorbés au niveau intestinal (le KBA a diffusé faiblement, l'AKBA n'a quasiment pas diffusé). Ce très mauvais passage de l'AKBA au travers de la barrière intestinal est la principale cause de sa mauvaise biodisponibilité. [53]

Ces composés sont très peu solubles dans l'eau, ce qui suggère une très forte tendance à l'auto-agrégation. Cette hypothèse est corroborée par l'augmentation marquée de l'absorption observée lorsque des extraits de *B. serrata* sont administrés au cours d'un repas riche en matières grasses, où les taux plasmatiques de l'AKBA et du KBA sont multipliés par un facteur 3 à 5, traduisant la perturbation de ces auto-agrégats par les sels biliaires. [54]

Selon la même étude [Krüger P. *et al.* 2009], le KBA et l'AKBA ne sont pas des substrats de la glycoprotéine P (P-GP).[53] Cette constatation, ainsi que l'observation d'un transport sécrétoire inférieur au transport absorbant, a permis d'écarter la possibilité d'une limitation de la biodisponibilité orale du KBA et de l'AKBA par un afflux *via* cette pompe d'exportation.

Si la biodisponibilité des acides boswelliques était un jour améliorée, alors l'AKBA est à privilégier car il est plus stable dans l'organisme et se distribue plus largement. Il est à noter que le moment de prise rapport au repas influe directement sur la biodisponibilité des acides boswelliques. [48] [55-56]

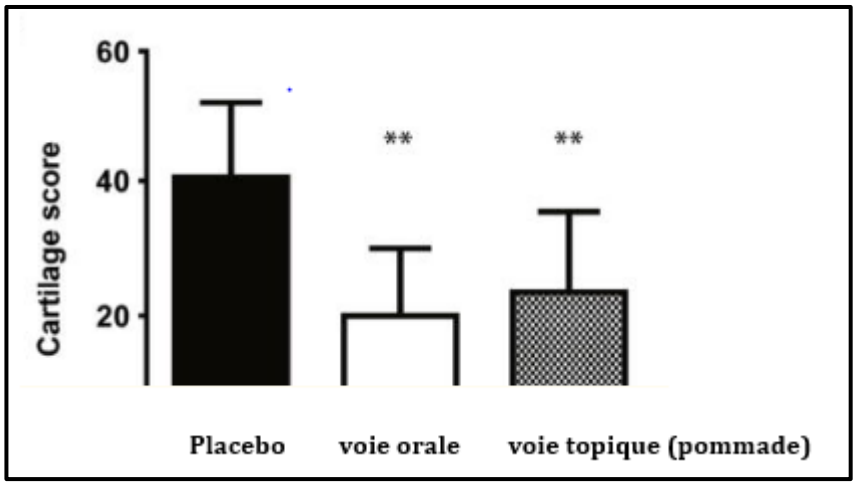
L'effet d'une préparation topique (émulsion eau dans huile) contenant 4 des 6 principaux acides boswelliques a été étudié sur des modèles d'arthrite de la patte chez des rats,

induite par *Mycobacterium tuberculosis*. La préparation avait été aussi efficace que la voie systémique, suggérant une bonne absorption des principes actifs par voie transcutanée.

Dans une étude publiée en 2014 par Wang *et al.* [57], l'effet de l'administration orale d'un extrait éthanolique de *B. serrata* a été comparé à l'effet de l'application topique d'une crème et d'une pommade à base d'acides boswelliques (*versus* placebo) sur un modèle d'arthrite/synovite induite chez des souris (par déstabilisation du ménisque médial). L'extrait administré par voie orale (10mg/kg, 2 fois/jour, pendant 12 semaines) était composé de plus de 60% d'acide β-boswellique, et d'une proportion moindre d'acide α-boswellique et d'acides 11-céto-boswellique. Les pommades et crèmes élaborées à partir d'acides boswelliques étaient concentrées à 5% d'acides boswelliques (25µl sur la lésion, 2 fois/jour, pendant 12 semaines). Cette étude a démontré que l'administration topique a entraîné des taux tissulaires d'acides boswelliques 2 à 6 fois plus élevés que les taux plasmatiques, suggérant une absorption locale (limitée à l'articulation ciblée) des acides boswelliques plutôt qu'une absorption systémique avec recirculation et dépôt tissulaire. L'administration topique a abouti à des taux plasmatiques d'acides boswelliques plus faibles que l'administration orale (ce qui était prévisible). De plus, la forme pommade a atteint des taux synoviaux significativement plus élevés que la forme crème.

Après 12 semaines d'administration, l'analyse tissulaire a montré que la préparation orale et la pommade atténuaient significativement l'érosion du cartilage articulaire, avec seulement une tendance non statistiquement significative vers une efficacité accrue dans le groupe de traitement oral (Figure 25). Les chercheurs à ce stade émettent l'hypothèse suivante : même si la thérapie topique peut supprimer l'inflammation synoviale, la thérapie orale peut mieux inhiber l'inflammation intra-articulaire et cartilagineuse en raison de sa plus grande disponibilité. [57]

À ce stade, il est important de rappeler que ces expérimentations ont eu lieu chez la souris, dont la peau reste différente de la peau humaine, et dont les paramètres biologiques et métaboliques généraux demeurent éloignés de l'humain. Toutefois, ces essais sont intéressants pour comparer l'absorption et la distribution des acides boswelliques *via* deux voies d'administration pour une espèce donnée.



Légende : Placebo =application topique d'une pommade neutre 2 fois par jour pendant 12 semaines ; voie orale= administration *per os* d'un extrait éthanolique d'acides boswelliques à 10mg/kg 2 fois par jour pendant 12 semaines ; voie topique (pommade)= administration topique de 25µl 2 fois/jour d'une pommade titrée à 5% d'acides boswelliques.

Figure 25: Quantification de la perte de cartilage chez la souris, après traitement topique par un placebo, traitement *per os* à 10mg/kg d'acides boswelliques, et traitement topique par une pommade à 5% d'acides boswellique (n= 8 souris par groupe, en triplicata). [57 – Figure 1G modifiée]

3.1.2. Distribution

En ce qui concerne la distribution des principes actifs dans l'organisme, il a fallu attendre le début du XXI^{ème} siècle pour avoir des données de pharmacocinétique pour les acides boswelliques. Une étude *in vivo* chez l'animal publiée en 2008 [52] a permis d'apporter les premières valeurs quantifiées et mesurées. Chez le rat, il existe visiblement un ratio de distribution cerveau/plasma égal à 0,5 pour le KBA et 0,8 pour l'AKBA, calculé après ingestion d'une dose de 240mg/kg. D'après ces essais, les auteurs ont conclu que la pénétration au sein du tissu cérébral était plus importante pour l'AKBA que pour le KBA. Du point de vue structurel, l'AKBA est beaucoup plus lipophile que le KBA, ce qui pourrait expliquer cette présence plus importante au-delà de la barrière hémato-encéphalique. [52]

Hüsch J. *et al.* [58] ont étudié les paramètres pharmacocinétiques entre deux formulations d'un extrait standardisé de *B. serrata* chez le rat. Cette étude a permis de fournir un bon nombre de données quant à la distribution tissulaire dans l'organisme des acides boswelliques (foie, reins, cerveau, muscle, œil). L'acide β-boswellique est le constituant qui semble se distribuer le plus largement, à des taux de 2 à 10 fois plus élevés que pour l'AKBA selon les tissus ; l'AKBA lui-même étant jusqu'à 20 fois plus retrouvé que le KBA, notamment dans les tissus mal vascularisés (œil). Dans cette étude, les résultats montrent que le KBA ne diffuse pas et que l'AKBA diffuse très peu dans le cerveau, avec un extrait

standardisé classique de résine de *B. serrata* (contrôlé 3h et 8h après administration). Le temps de demi-vie de l'AKBA est très court. [58]

3.1.3. Métabolisation

Ex vivo, sur des microsomes de foie de rats, il a été démontré que la métabolisation hépatique du KBA est très rapide. En seulement 15 minutes, près de 80% de la concentration initiale de KBA a été métabolisée, et il n'en reste qu'1% après 2 heures d'incubation. Dans la même expérience, il se trouve que l'AKBA a mis beaucoup plus de temps pour être métabolisé, puisque 80% de la concentration initiale demeure intacte après 2 heures d'incubation.

Il apparaît que le KBA est très rapidement métabolisé en 3 métabolites mono-hydroxylés, plus hydrosolubles (ces 3 métabolites n'ont pas été retrouvés *in vivo*). L'AKBA est beaucoup plus stable, et n'est pas désacétylé en KBA. Ce caractère de stabilité se retrouve *in vitro* pour tous les dérivés acétylés d'acides boswelliques. Les acides AαBA et AβBA ne donnent aucun métabolite après deux heures d'incubation *in vitro*. Il semble que le groupement acétyle en position 3 vienne entraver les réactions de métabolisation hépatique de phase I. En revanche, les acides α-boswellique et β-boswellique donnent de nombreux métabolites *in vitro, via* des processus d'oxydation. [59]

Dans des expérimentations *in vitro* [60] il semble que la résine de *B. serrata* exerce un effet inhibiteur sur les iso-enzymes suivantes du cytochrome P450 : 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4. De plus, les acides boswelliques seraient des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Même si des études enzymologiques approfondies n'ont pas encore été menées chez l'Homme pour aller vérifier ces données, un certain nombre d'interactions médicamenteuses sont à prévoir en ce qui concerne les acides boswelliques. [60]

Les systèmes de sécrétion tubulaire active d'anions et de cations organiques jouent un rôle important dans l'excrétion rénale de certains médicaments, et ils peuvent être le siège d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Des tests *in vitro* sur ces transporteurs, exprimés dans des systèmes cellulaires simples, permettent d'explorer le potentiel d'interactions de nouvelles substances au niveau rénal.

Les MRP (MDR-related-proteins) sont des transporteurs qui prennent la forme de pompes dépendantes de l'ATP. Les MRP sont exprimés dans de nombreux tissus humains, et notamment dans les reins. MRP 2 est localisé entre autres à la membrane apicale des tubes proximaux ; il est impliqué dans le transport de l'acide para-amino-hippurique (PAH), de la vinblastine, d'inhibiteurs de la protéase du VIH au niveau luminal, etc. [61]
Les OATP (polypeptides de transport d'anions organiques) sont des transporteurs d'anions organiques, qui prennent en charge de grosses molécules dotées de portions hydrophobes, et jouent un rôle important dans les processus de sécrétion biliaire. Ils interviennent aux côtés des MRP dans la sécrétion vers l'urine primitive des dérivés

glucuronoconjugués et sulfoconjugués produits par les sécrétions de phase II du métabolisme hépatique des médicaments. Certains OATP sont des transporteurs d'hormones (stéroïdes, hormones thyroïdiennes). L'OATP1B3 joue un rôle d'absorption de substances amphiphiles (bromosulfophtaléine, méthotrexate, conjugués d'hormones stéroïdes, glycosides cardiotoniques, etc.). Situé principalement dans le foie, il joue un rôle important dans l'élimination de médicaments et autres substances. [61]

L'étude conduite par Krüger *et al*. révèle que des interactions thérapeutiques pertinentes du KBA et de l'AKBA avec des substrats de l'OATP1B3 et du MRP 2 peuvent être attendues, ce qui devrait être pris en considération lorsque l'extrait de *B. serrata* est employé avec d'autres médicaments anioniques. [53]

3.1.4. Élimination

Il n'existe que peu de données pharmacocinétiques concernant l'élimination des acides boswelliques. La clairance plasmatique du KBA fut évaluée à 296 ml/min. [38]
Le temps de demi-vie ($T_{1/2}$) et la constante d'élimination (Ke) des principaux acides boswelliques (évalués pour un extrait standardisé non formulé et pour une forme liposomale de *B. serrata*) sont présentées dans le tableau 4. [62]

3.1.5. Focus sur Casperome®, une formulation originale qui améliore les paramètres pharmacocinétiques

Récemment, l'application de nouvelles technologies de formulation a débouché sur le développement d'un extrait standardisé de *B. serrata* formulé avec de la phosphatidylcholine issue du soja, plus couramment appelée « lécithine de soja ». Le produit se présente sous la forme d'un liposome, c'est-à-dire une bicouche phospholipidique. Le produit (ici de caractère lipophile), se retrouve au sein de la partie hydrophobe du liposome, soit entre les deux couches lipidiques (Figure 26).

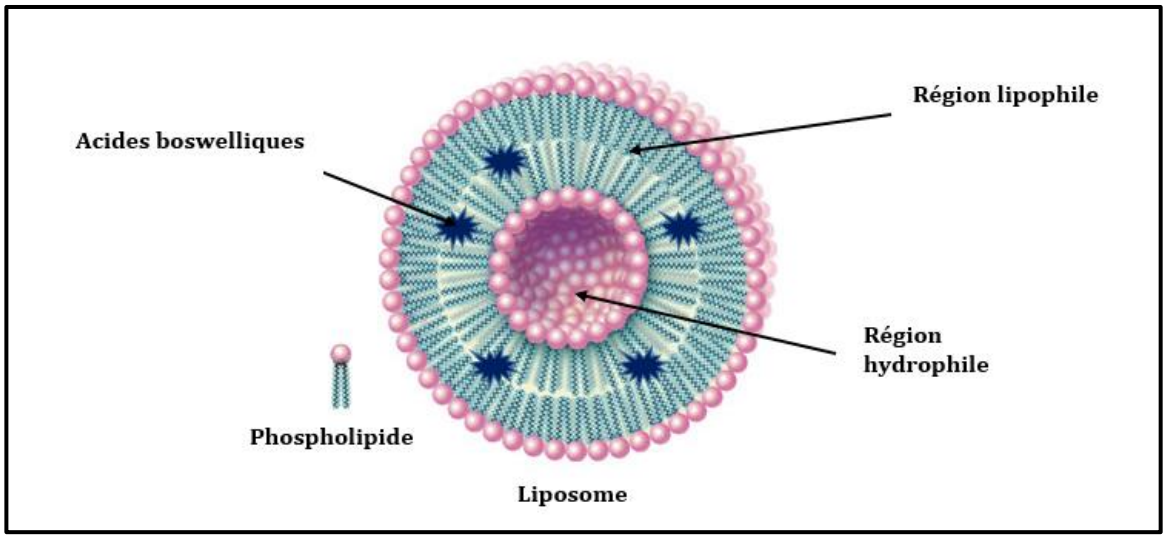


Figure 26 : Schéma d'une formulation liposomale d'un extrait de *B. serrata* [63]

Ce produit, commercialisé sous le nom Casperome® par le laboratoire Indena, a été étudié du point de vue pharmacocinétique, d'abord chez l'animal [58], puis chez le volontaire sain. [62]

Hüsch *et al.* ont comparé chez des rongeurs les paramètres pharmacocinétiques après administration *per os* soit d'un extrait standardisé classique de résine de *B. serrata* soit d'une formulation liposomale à base de lécithine de soja du même extrait (ratio stœchiométrique entre la drogue et la lécithine de soja de 1: 1). La concentration des six principaux acides boswelliques (KBA, AKBA, βBA, AβBA, αBA et AαBA) a été mesurée dans le plasma et dans une série de tissus (cerveau, muscle, œil, foie et rein). L'étude a révélé une absorption et une pénétration tissulaire accrue chez les rongeurs, conduisant à des concentrations plasmatiques suffisantes pour exercer leur activité anti-inflammatoire. Concernant l'absorption, les taux plasmatiques ont été 2 à 3 fois supérieurs avec la formulation liposomale (Figure 27), et l'aire sous la courbe (AUC) de 2 à 6 fois plus importante pour l'AKBA, l'αBA, le KBA et le βBA. En revanche l'AαBA et l'AβBA ont révélé des aires sous la courbe et des C_{max} comparables ou légèrement diminuées avec la forme liposomale. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'AαBA et l'AβBA étant plus lipophiles : ils sont retenus plus longtemps dans la lécithine de soja.

Les acides boswelliques se sont plus largement distribués (jusqu'à 35 fois plus d'AKBA dans le tissu cérébral; jusqu'à 17 fois plus d'acides boswelliques dans des tissus mal vascularisés comme l'œil).

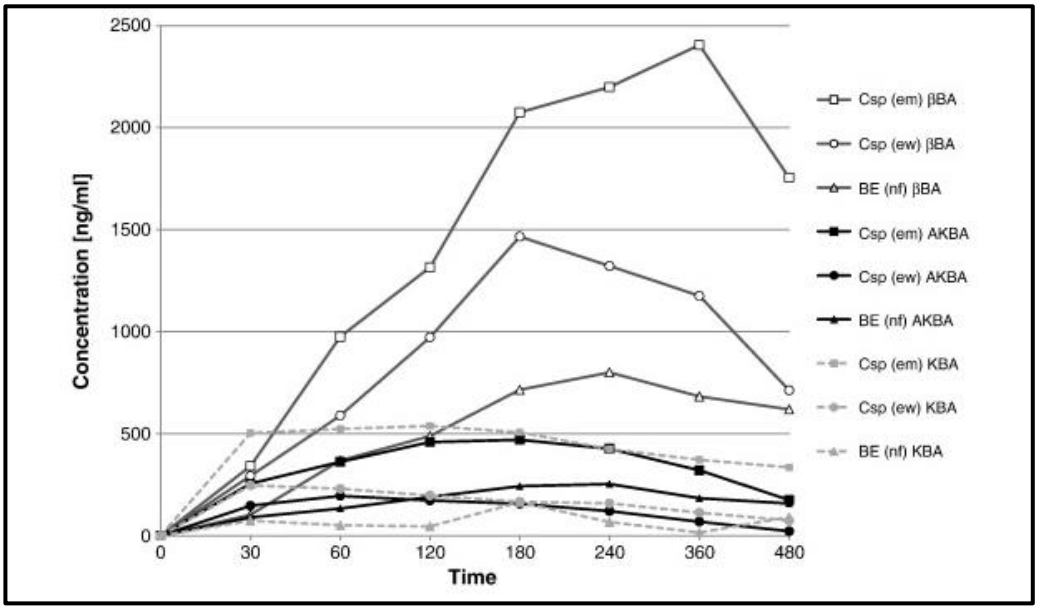


Figure 27 : Concentrations plasmatiques moyennes du KBA, de l'AKBA et du βBA chez le rat après l'administration orale de 240mg/kg d'extrait non formulé de *B. serrata* [BE (nf)] et Casperome® (Csp) à des doses équimolaires (em) et de poids équivalent (ew). [58 – Figure 2 modifiée]

Cette étude pilote ayant été réalisée sur un faible nombre de rats, elle mériterait d'être répétée sur un échantillon plus important afin de compenser la variation interindividuelle entre les rats. Toutefois, cette étude demeure encourageante pour une transposition chez l'Homme. En effet, les systèmes d'administration à base de lipides pourraient constituer une solution prometteuse pour améliorer la biodisponibilité par voie orale des extraits de *B. serrata*.

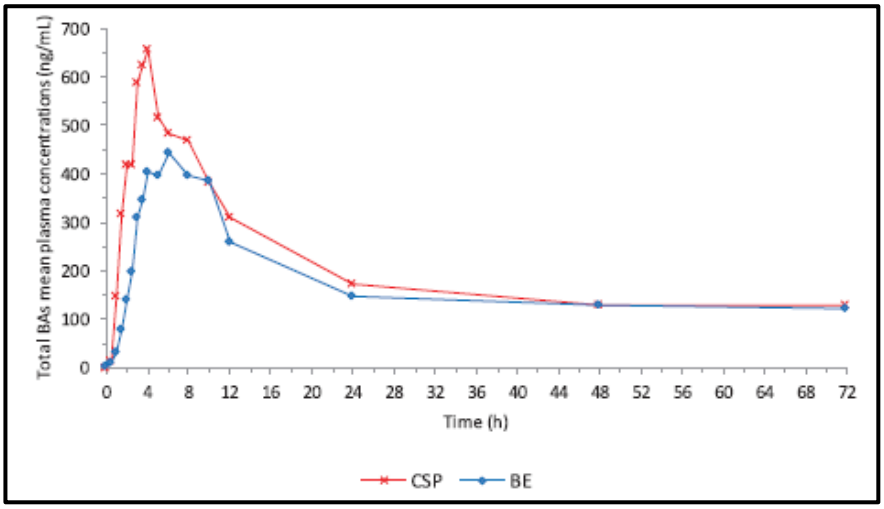
L'étude pilote publiée en 2016 par Riva, A. *et al.* conduite sur 12 volontaires sains [62] a permis de collecter un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques chez l'Homme (Tableau 4).

Parameters		BE (not formulated)	Lecithin-formulated BE (equiweight dosage)		Lecithin-formulated BE (corrected dosage)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	Ratio[g] (90% CI)[h]	Mean ± SD	Ratio (90% CI)
KBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	71.12 ± 39.41	120.60 ± 57.15	1.90 (1.26 – 2.86)**	341.3 ± 161.73	5.38 (3.57 – 8.10)***
	T_{max} [h][b]	3.25 ± 1.20	2.75 ± 1.14			
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	980.60 ± 1376.45	1033.54 ± 1234.81		2924.9 ± 3494.5	4.31 (2.42 – 7.68)***
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	1395.20 ± 1973.75	2050.10 ± 4237.95		5801.8 ± 11,993	3.77 (2.07 – 6.88)**
	$T_{1/2}$ [h][e]	15.4 ± 13.49	22.84 ± 42.83			
	Ke [h^{-1}][f]	0.08 ± 0.06	0.17 ± 0.16			
AKBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	6.27 ± 6.83	14.30 ± 5.78	4.01 (1.65 – 9.78)**	43.18 ± 17.45	11.06 (4.28–28.55)***
	T_{max} [h][b]	2.5 ± 0.91	1.27 ± 0.34	−1.20 (−1.85 to −0.56)**		
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	19.35 ± 31.49	27.20 ± 17.79	3.84 (1.28 – 11.55)*	82.14 ± 53.73	10.58 (3.35–33.41)**
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	38.10 ± 48.48	39.78 ± 23.68	3.69 (1.05 – 12.94)*	120.13 ± 71.52	10.17 (2.79–37.09)**
	$T_{1/2}$ [h][e]	5.51 ± 3.11	1.78 ± 1.05	−4.08 (−7.00 to −1.17)**		
	Ke [h^{-1}][f]	0.15 ± 0.05	0.59 ± 0.47			
βBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	174.94 ± 163.25	338.87 ± 140.56	2.23 (1.67 – 2.98)***	776.01 ± 321.8	5.12 (3.83 – 6.83)***
	T_{max} [h][b]	6.25 ± 2.59	4.08 ± 1.51	−2.17 (−3.77 to −0.56)**		
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	3687.13 ± 3723.72	5244.78 ± 2148.64	1.70 (1.38 – 2.10)***	12,011 ± 4920.4	3.90 (3.15 – 4.82)***
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	4438.90 ± 4398.75	6309.22 ± 2706.17	1.68 (1.37 – 2.05)***	14,448 ± 6197.2	3.84 (3.13 – 4.70)***
	$T_{1/2}$ [h][e]	26.12 ± 7.35	27.01 ± 8.65			
	Ke [h^{-1}][f]	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01			
αBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	60.42 ± 45.60	120.24 ± 53.10	2.16 (1.64- 2.85)***	270.54 ± 119.48	4.86 (3.68 – 6.41)***
	T_{max} [h][b]	5.92 ± 2.64	3.96 ± 1.64	−1.96 (−3.65 to −0.27)*		
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	1369.31 ± 994.62	1946.86 ± 520.72	1.61 (1.31 – 1.97)**	4380.4 ± 1171.6	3.61 (2.94 – 4.44)***
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	1703.62 ± 1179.32	2610.84 ± 961.01	1.66 (1.33– 2.08)**	5874.4 ± 2162.3	3.75 (2.99 – 4.69)***
	$T_{1/2}$ [h][e]	31.76 ± 8.57	38.58 ± 13.35			
	Ke [h^{-1}][f]	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01			
AαBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	119.94 ± 322.96	66.79 ± 30.12	1.80 (1.07 – 3.03)*	201.04 ± 90.66	5.41 (3.21 – 9.13)***
	T_{max} [h][b]	6.92 ± 2.02	4.96 ± 1.78	−1.96 (−3.00 to −0.92)**		
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	2022.55 ± 5228.92	1202.17 ± 521.45	1.68 (1.05 – 2.68)*	3618.5 ± 1569.5	5.04 (3.16 – 8.06)***
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	2339.48 ± 6022.60	1413.35 ± 562.18	1.70 (1.07 – 2.69)*	4254.2 ± 1692.1	5.11 (3.23 – 8.09)***
	$T_{1/2}$ [h][e]	23.55 ± 6.55	28.06 ± 10.84			
	Ke [h^{-1}][f]	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01			
AβBA						
	C_{max} [ng/ml][a]	100.44 ± 133.61	173.75 ± 68.44	2.29 (1.61 – 3.24)**	505.62 ± 199.16	6.66 (4.69 – 9.44)***
	T_{max} [h][b]	5.92 ± 1.68	4.29 ± 1.50	−1.62 (−2.76 to −0.49)**		
	AUC_{last} [ng/nL*h][c]	1722.25 ± 2555.58	2465.55 ± 895.85	1.99 (1.44 – 2.76)**	7174.8 ± 2606.9	5.80 (4.20 – 8.03)***
	AUC_{∞} [ng/nL*h][d]	2013.22 ± 3099.16	2743.74 ± 975.76	1.94 (1.38 – 2.72)**	7984.3 ± 2839.4	5.65 (4.03 – 7.93)***
	$T_{1/2}$ [h][e]	23.57 ± 7.65	22.09 ± 6.10			
	Ke [h^{-1}][f]	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01			

Légende : [a] C_{max} : Concentration plasmatique maximale calculée comme moyenne des concentrations plasmatiques maximales individuelles de chaque sujet ; [b] T_{max} : Temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ; [c] AUC_{last} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps, calculée par la règle trapézoïdale depuis le temps zéro jusqu'à la dernière concentration quantifiable ; [d] AUC_{∞} : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps, calculée par la règle trapézoïdale à partir du temps zéro extrapolé à l'infini ; [e] $T_{1/2}$: Le temps moyen pris pour que la concentration plasmatique tombe à la moitié de sa valeur initiale; [f] K_e : Constante de vitesse d'élimination du compartiment central ; [g] Ratio : Rapport moyen géométrique du BE formulé à la lécithine (à dosage équivalent) sur le BE non formulé ; [h] 90% CI : Intervalle de confiance à 90% ; différences statistiquement significatives : * signifie P<0,1 ; ** signifie P≤0,05 ; *** signifie P≤0,001.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques des principaux acides boswelliques [62 – Tableau 3 modifié]

À poids équivalent, l'extrait formulé avec la lécithine a révélé une C_{max} et une aire sous la courbe statistiquement plus élevée que l'extrait standardisé non formulé (d'un facteur 4 pour l'AKBA ; d'un facteur 2 pour l'AβBA, le βBA, l'αBA), avec des valeurs comprises dans les gammes de concentration efficaces pour exercer un effet pharmacologique anti-inflammatoire. En outre, l'absorption des acides boswelliques du composé formulé à la lécithine fut plus rapide que celle des acides boswelliques du composé non formulé (1,5h à 2h plus rapide). L'absorption du KBA n'a pas été augmentée significativement. Seule la C_{max} de l'AαBA fut moins élevée que pour le composé non formulé. L'échantillon étant faible, les variations interindividuelles ne sont pas vraiment compensées. Le résultat qui diffère pour cet acide boswellique pourrait très bien provenir d'une mesure particulièrement élevée pour un seul volontaire dans le groupe qui a ingéré le composé non formulé, ce qui aura faussé la valeur moyenne des C_{max}.
En se basant sur le fait que l'activité pharmacologique ne peut pas être attribuée à un seul acide boswellique, ces résultats soulignent la pertinence d'une formulation liposomale pour améliorer l'absorption de l'ensemble de l'éventail des composés de l'extrait de *B. serrata*, et pas seulement des composés spécifiques. La figure ci-dessous (Figure 28) présente la concentration plasmatique totale de l'ensemble des six principaux acides boswelliques, respectivement pour les deux types d'extrait de *B. serrata* (non formulé et formulé à base de lécithine de soja).



Légende : En rouge (x) : Moyenne des valeurs obtenues pour les volontaires sains ayant ingéré l'extrait formulé à base de lécithine (CSP) ; en bleu (•) : Moyenne des valeurs obtenues pour les volontaires sains ayant ingéré l'extrait non formulé (BE).

Figure 28: Concentration plasmatique totale en fonction du temps, après une ingestion unique d'un extrait de *B. serrata* [62 – Figure 2D modifiée]

Il faudrait reconduire une telle expérimentation sur un échantillon plus large pour pouvoir compenser la variabilité interindividuelle ; toutefois les résultats de cette étude pilote sont prometteurs pour relancer un intérêt pharmaceutique pour le *B. serrata*.

3.1.6. Focus sur une formulation nanoparticulaire d'AKBA

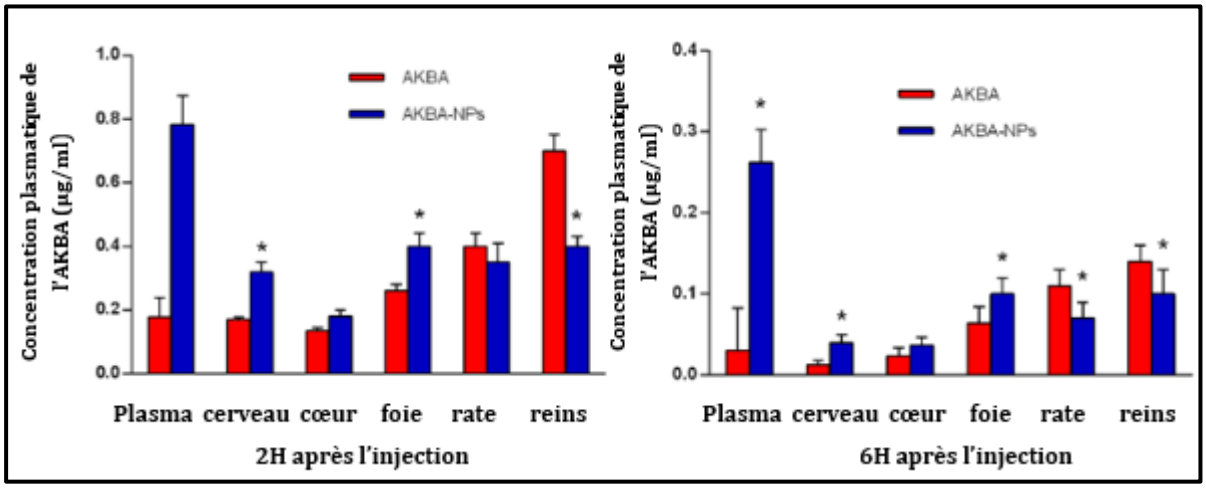
En 2016, une équipe chinoise a élaboré pour la première fois une formulation injectable nanoparticulaire chargée d'AKBA (après incubation dans une solution méthanolique d'AKBA) [64]. La taille des nanoparticules d'O-carboxyméthylchitosane chargées en AKBA était inférieure à 200 nm, afin de pouvoir traverser les jonctions serrées qui se trouvent entre les cellules endothéliales cérébrales de la barrière hémato-encéphalique. Les paramètres pharmacocinétiques de la forme nanoparticulaire d'AKBA (AKBA-NP) ont été évalués et comparés à ceux de l'AKBA non formulé. L'aire sous la courbe (AUC) a été 3,7 fois plus élevée qu'avec l'extrait classique d'AKBA ; le temps de demi-vie ($T_{1/2}$), le temps de résidence moyen (MRT) et le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) ont été significativement plus élevés dans le groupe AKBA-NP. La clairance plasmatique moyenne calculée a été 3,7 fois plus faible dans le groupe ayant reçu l'AKBA-NP que dans le groupe ayant reçu l'AKBA (Tableau 4). [64]

GROUPES	**PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES**				
	$T_{1/2}$ (min)	**AUC (mg.min/ml)**	**MRT_{inf} (min)**	**CL (ml/min/kg)**	**V_{ss} (ml/kg)**
AKBA	201,0±43,4	100,2±21,4	101,9±18,9	99,8±11,0	7808,8±421,5
AKBA-NP	274,3±68,9*	373,6±65,9*	291,7±58,2*	26,8±3,2*	12528,1±648,2*

Légende : AKBA = acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (non formulé) ; AKBA-NP (formulation nanoparticulaire de l'AKBA ; T1/2 = temps de demi-vie ; AUC=Aire sous la courbe ; MRT = Temps de résidence moyen dans l'organisme ; CL= clairance plasmatique ; V_{ss} = Volume de distribution à l'équilibre

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'AKBA et de l'AKBA chargé sur des nanoparticules, après une injection intraveineuse à des rats [64 – Tableau 1 modifié]

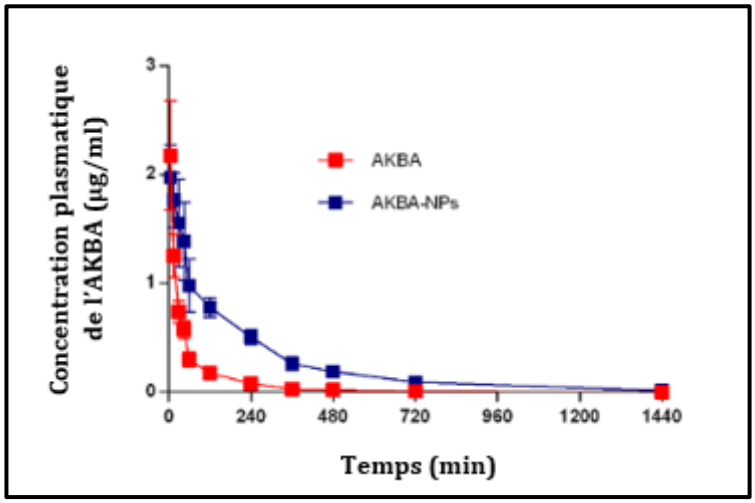
L'ensemble de la distribution tissulaire a été impacté, la diffusion dans le cerveau de l'AKBA-NP a été 3 fois plus importante que celle de l'AKBA non formulé (Figure 29).



Légende : AKBA = Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique ; AKBA-NPs = AKBA chargé sur des nanoparticules ; * P<0,05 versus groupe AKBA

Figure 29 : Distributions tissulaires moyennes de l'AKBA 2 heures et 6 heures après l'injection intraveineuse sur des rats

L'AKBA-NP a été retrouvé dans le plasma plus de 24 heures après l'injection, tandis que la forme classique de l'AKBA avait presque totalement disparu en 12 heures (Figure 30).



Légende : AKBA = Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique ; AKBA-NPs = AKBA chargé sur des nanoparticules

Figure 30: Courbe de la concentration plasmatique de l'AKBA en fonction du temps pour l'AKBA non formulé et pour l'AKBA chargé sur des nanoparticules [64 – Figure 2A modifiée]

En conclusion chez l'animal la forme chargée sur nanoparticules a permis l'amélioration de l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques. Les paramètres toxicologiques de cette formule n'ont pas été évalués. Avant de proposer cette forme pour un essai sur l'homme, il est obligatoire de vérifier l'innocuité d'une telle formulation chez l'animal.

3.2 - Données toxicologiques sur le *Boswellia serrata*

3.2.1. Toxicité aiguë, toxicité subaiguë, toxicité chronique

En toxicité aiguë, l'acide β-boswellique n'a produit aucune mortalité chez le rat et la souris pendant 72 h, à la dose de 2000 mg/kg. Le produit breveté 5-Loxin® (enrichi à 30% d'AKBA) a été testé vis-à-vis de sa toxicité aiguë chez le rat : des rats ont reçu pendant 14 jours 5000 mg/kg/jour de 5-Loxin®. Hormis un rat mort le premier jour des suites d'un blocus du duodénum, aucun signe de toxicité n'a été observé chez les autres rats pendant la période d'administration. La mortalité ne semble pas être liée au traitement. La dose létale minimale est supérieure à 5000 mg/kg. [65]
Des rats ont reçu une dose de 5-Loxin® jusqu'à 1500 mg/jour (soit une concentration de 2,5 dans leur alimentation) durant 90 jours. Aucune toxicité significative n'a été observée. [65]
En toxicité subaiguë (4 semaines) et toxicité chronique (6 mois) chez le rat et le singe, les acides boswelliques n'ont aussi produit aucune toxicité. Les paramètres cliniques,

hématologiques et biochimiques ont été trouvés dans les limites et l'histopathologie n'a montré aucun changement dans la structure cellulaire.

Chez l'Homme, les études les plus longues furent conduites sur douze semaines à la dose de 3,6 g par jour *per os*: aucune toxicité significative n'a été observée. [66-67] Deux cas de neutropénies ont été rapportés sur le long terme, après une consommation sans suivi médical d'une dose supérieure à 10 g par jour d'un extrait sec d'encens indien. [68]

3.2.2. Carcinogenèse

L'évaluation du potentiel carcinogène du *B. serrata* n'a pas été rapportée dans la littérature.

3.2.3. Mutagenèse

Peu d'études de mutagenèse ont été conduites sur des extraits de *B. serrata*. Le produit breveté 5-Loxin® a été testé pour la mutagenèse, à l'aide du Test d'Ames, avec des concentrations allant jusqu'à 3000 µg/plaque. [65]
Dans un essai *in vivo* sur le micronoyau chez le rat, *B. serrata* n'a pas induit d'aberration chromosomique (gavage oral de rats à 0, 125, 250, 500 ou 1000 mg/kg/jour pendant quinze jours, *versus* groupe contrôle à 40 mg/kg/jour de cyclophosphamide). *B. serrata* n'a pas non plus causé de dommage à l'ADN dans les cellules de la moelle osseuse, lors du test des comètes. [69]

3.2.4. Reprotoxicité

Aucune étude de reprotoxicité n'a été conduite avec le *B. serrata*. La Pharmacopée Chinoise ne recommande pas l'usage de *Ru Xiang* chez la femme enceinte ou allaitante. Dans ces circonstances, le principe de précaution s'impose. Il est préférable de ne pas recommander le *B. serrata* chez la femme enceinte ou allaitante.

3.3 - Sécurité d'emploi chez l'Homme

L'incidence de survenue d'effets indésirables lors de la prise d'un extrait de *Boswellia serrata* demeure faible, et sans caractère de gravité pour la plupart. De rares cas de réactions allergiques cutanées ont été recensés. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (perte d'appétit, nausée avec ou sans vomissement, diarrhée, douleur gastro-intestinale, brûlure dans la poitrine).De rares cas d'irritation cutanée sur site d'application ont été recensés. Dans la littérature, les auteurs rapportent une bonne tolérance du produit, et les effets secondaires enregistrés sont majoritairement moins nombreux dans les groupes d'étude que dans les groupes de contrôle placebo [70-73].

Lorsque le *B. serrata* a été testé *versus* un médicament témoin, les effets secondaires survenus avec un extrait d'encens indien étaient d'incidence égale ou inférieure à celle des effets secondaires déclarés dans les groupes de contrôle, mais jamais supérieure.

La documentation médicale indienne rapporte quelques cas d'avortement spontané qui seraient attribuables à l'emploi de la résine de *B. serrata*. Il est donc recommandé aux femmes enceintes de s'abstenir d'en prendre.

L'usage du *B. serrata* a été décrit en traitement palliatif chez des enfants et des adolescents atteints de tumeur intracrâniennes, jusqu'à des doses maximales de 126 mg/kg/jour sur une période d'environ 9 mois (extrait H15, échantillon de 19 patients) [74] Les auteurs n'ont déclaré aucun effet secondaire gênant pour l'encens indien. L'ESCOP est favorable à l'emploi du *B. serrata* à partir de 12 ans, en adaptant le dosage proportionnellement selon le poids et l'âge de l'enfant. [68]
Aucune plante interagissant directement avec le *B. serrata* n'est connue, mais les études sont très peu nombreuses. Il serait intéressant de procéder à du screening dans ce domaine. Au niveau hépatique, les plantes et extraits de plantes sont métabolisés par le même système enzymatique que les médicaments, et que tous les xénobiotiques en général. Or, des interactions médicamenteuses sont à prévoir avec les acides boswelliques. *In vitro*, ils ont déjà montré un effet inhibiteur sur les iso-enzymes 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4 du CYP 450, ainsi que sur la glycoprotéine P. [40]

Il est nécessaire de conduire des essais pharmacocinétiques d'interaction de drogues, afin d'approfondir les connaissances dans ce domaine, et de maîtriser au mieux les interactions potentielles.

3.4 - Activité analgésique de *Boswellia serrata*

La médecine ayurvédique et la médecine traditionnelle chinoise décrivent l'effet de l'encens indien contre des douleurs d'origine rhumatismale, gynécologique ou encore digestive, généralement en lien avec un terrain inflammatoire. L'effet analgésique du *B. serrata* a été testé *in vivo* sur des modèles de douleur, tant chez l'animal que chez l'humain.

3.4.1. Chez l'animal

In vivo, une administration intragastrique de différents extraits de *B. serrata* (fraction non phénolique, extrait alcoolique) à des doses comprises entre 100 et 500 mg/kg de poids corporel n'a eu aucun effet analgésique chez le chien, le lapin ou le rat. En revanche, lors d'une étude publiée par Menon et Kar, un effet analgésique de 70% a pu être mesuré, avec une dose de 150mg/kg de poids corporel lors des tests de la plaque chaude et de la méthode de la compression mécanique (selon un modèle analgésique morphine-like). Cet effet débutait trente minutes après la prise de l'extrait et disparaissait au bout d'environ deux heures. [75-77]

Bishoï et *al.* ont montré que l'AKBA possède une activité analgésique dose-dépendante, dans un modèle de douleur abdominale induite par injection intra-péritonéale d'acide acétique chez la souris. À partir de 200mg/kg de poids d'AKBA, l'activité analgésique devient supérieure au témoin (ayant reçu du Nimésulide à la dose de 2 mg/kg). [78] (Tableau 6).

Activité analgésique de *B. serrata* testée chez l'animal		
Type d'extrait, dosage, voie d'administration	**Modèle d'étude animal**	**Effet anti-inflammatoire observé**
Extrait alcoolique, 100-500 mg/kg, Administration intragastrique	Chien (modèle de douleur inconnu)	Aucun effet analgésique observé
	Lapin (modèle de douleur inconnu)	Aucun effet analgésique observé
	Rat (modèle de douleur inconnu)	Aucun effet analgésique observé
Extrait alcoolique, 150 mg/kg, Voie orale	Test de la plaque chaude, et test de la compression mécanique chez des rats	Un effet analgésique débute 30 minutes après la prise de l'extrait et se poursuit jusqu'à 2 heures après
AKBA 50-200 mg/kg, Voie orale	Douleur abdominale induite par injection intra-péritonéale d'acide acétique chez des souris	À partir de 200 mg/kg d'AKBA, l'effet devient supérieur au témoin (Nimésulide, 2 mg/kg)

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des essais conduits chez l'animal pour démontrer l'effet analgésique du *B. serrata*

3.4.2. Chez l'Homme

Afin de mieux évaluer l'action analgésique d'une substance, il est préférable de mettre en place un modèle expérimental de la douleur chez des volontaires sains. En effet, il est souvent difficile d'évaluer la douleur cliniquement chez des patients malades, en raison de facteurs de confusion liés à la maladie. Le test mesure la douleur subjective après avoir induit une douleur mécanique. [79]

En 2014, une équipe indienne a publié le résultat d'une étude visant à démontrer l'activité analgésique d'un extrait alcoolique de *B. serrata* (Salaki®), administré *per os* (250 mg en dose unique) à douze volontaires sains. L'étude était randomisée, en double aveugle, *versus* placebo.

La force et le temps de seuil de la douleur ainsi que tolérance de la douleur ont été augmentés significativement par rapport au placebo, deux heures et trois heures après l'ingestion de l'extrait de *B. serrata*. Le temps de tolérance de la douleur a été augmenté deux heures après l'ingestion de l'extrait. [80]

3.5 - Activité anti-inflammatoire des acides boswelliques et intérêt en rhumatologie

L'activité anti-inflammatoire de l'encens indien est principalement due à sa richesse en acides triterpéniques pentacycliques. Les mécanismes d'action des acides boswelliques ont été largement étudiés depuis leur isolement et leur caractérisation dans les années 1980. Les essais *in vitro* révélèrent un mécanisme d'action complexe, avec plusieurs cibles au sein de la cascade arachidonique. L'effet anti-inflammatoire général intéressa d'abord le domaine de la rhumatologie, pour lequel il existait une véritable volonté de découvrir des alternatives aux glucocorticoïdes. L'encens indien fut testé sur des modèles animaux puis chez l'humain, dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et dans l'arthrose.

3.5.1. *In vitro*

Il a été établi que l'AKBA, et dans une moindre mesure, les acides boswelliques (α-boswellique, β-boswellique et leurs dérivés acétylé) sont, *in vitro*, des inhibiteurs sélectifs et non compétitifs de la 5-lipoxygénase (5-LOX), enzyme clé de la synthèse des leucotriènes (Figure 31). L'inhibition de la 5-LOX est dose-dépendante. C'est notamment cette activité 5-LOX qui confère à l'encens indien son action analgésique détaillée précédemment.

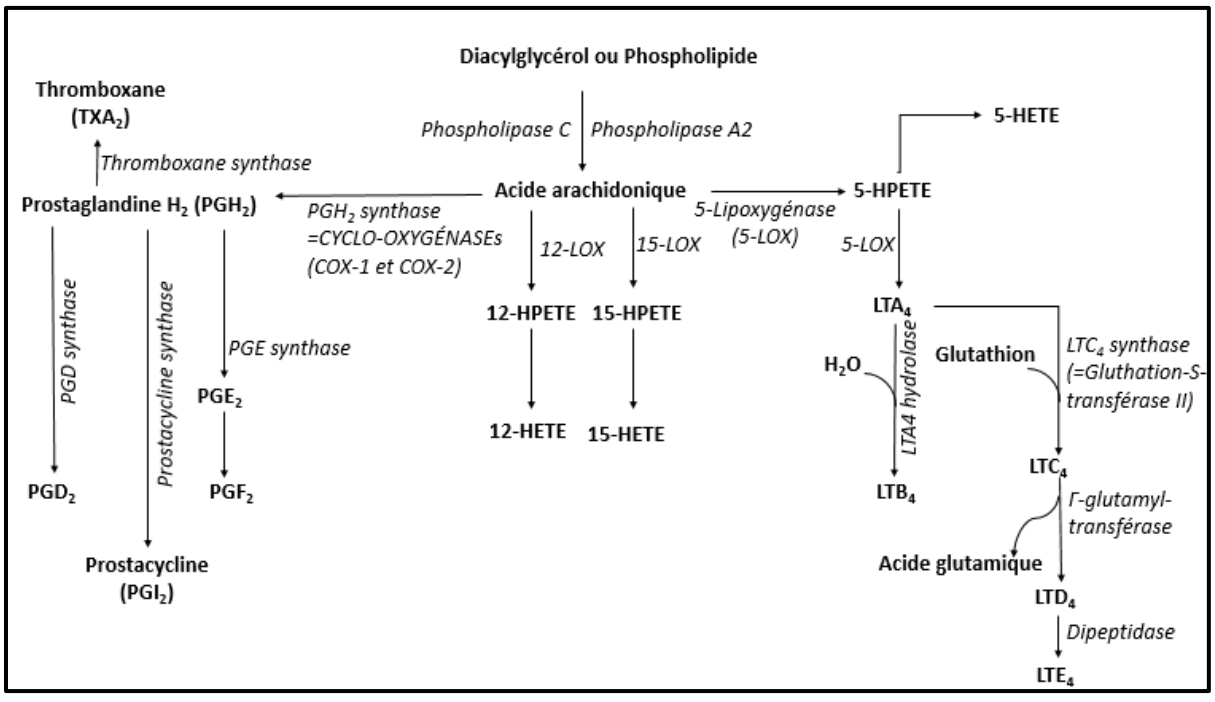


Figure 31 : Schéma synthétique de la biosynthèse des eicosanoïdes

Les dérivés HETE (5-HETE ou acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque, notamment) et les leucotriènes LTB_4 sont de puissants agents pro-inflammatoires. Ils augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent directement les récepteurs nociceptifs locaux. En

exerçant un rôle chimiotactique, les LTB_4 sont capables d'attirer sur le site d'inflammation, et de stimuler quasiment toutes les lignées leucocytaires. Pour cela, ils sont capables d'agir à plusieurs niveaux :

- au niveau médullaire, ils agissent comme des facteurs de croissance ;
- sur la phase de migration cellulaire, ils augmentent l'expression des intégrines (molécules d'adhésion) ;
- sur le site de l'inflammation, ils augmentent l'activation et la survie des leucocytes.

De plus, les leucotriènes (LTB_4) sont particulièrement nocifs pour les tissus et le cartilage articulaire, car ils déclenchent directement la stimulation *in situ* des enzymes métalloprotéases (MMP) qui ont un rôle catabolique considérable.
À l'inverse, l'inhibition des LTB_4 lutte contre les effets de l'inflammation et en particulier sur la douleur.

On peut entrevoir ici le potentiel du *B. serrata* en rhumatologie, et notamment dans toutes les pathologies arthrosiques. [17] [81-82]
Siemoneit *et al.* [80] ont démontré une action inhibitrice des acides boswelliques vis-à-vis de la 12-lipoxygénase (12-LOX) et des dérivés de type 12-HETE. Il s'agit d'une autre voie de médiation du phénomène pro-inflammatoire et vasomoteur (Figure 31).
Dans cette même étude, il a été prouvé que le l'AKBA et le KBA sont des inhibiteurs réversibles de la cyclo-oxygénase (COX-1), l'inhibition étant concentration-dépendante. L'expérience a été concluante aussi bien sur des plaquettes intactes (CI_{50}= 6 µmol/l) que sur des COX-1 isolées (CI_{50}= 32 µmol/l). Cette propriété d'inhibition réversible vis-à-vis de COX-1 n'est cependant pas commune à l'ensemble des acides boswelliques et dérivés. Il est important de noter que l'action sur la 5-LOX est bien plus marquée que l'action sur la COX-1. Quant à l'affinité pour la COX-2, celle-ci reste faible et demeure bien inférieure à l'affinité pour la COX-1. [83]

Les acides boswelliques (et surtout l'AKBA, avec CI_{50} = 13,8 µmol/l) inhibent l'élastase leucocytaire humaine (ELH), une protéine à sérine intervenant dans de nombreux processus inflammatoires. [84]
En culture cellulaire, les acides boswelliques et surtout l'acide β-boswellique (β-BA) et le KBA empêchent la production de PGE_2 par inhibition directe de la prostaglandine E synthase-1 microsomiale (mPGES-1), avec des CI_{50} comprises entre 3 et 10 µmol/l. [85]
Le PGE_2 est un acteur clé de l'inflammation et de la douleur, et la mPGES-1 est considérée comme une cible potentielle pour le développement de thérapies anti-inflammatoires. [86]
Par ailleurs, les principaux acides boswelliques interfèrent avec la cathepsine G, dont le rôle est de dégrader les protéoglycanes, le collagène et autres protéines lors de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles (AKBA : CI_{50} = 0,6 µmol/l ; βBA : CI_{50} = 0,8 µmol/l ; AβBA : CI_{50} = 1,2 µmol/l ; KBA : CI_{50} = 3,7 µmol/l). [87]

En 2007, une étude a testé *in vitro* l'effet d'un extrait méthanolique de *B. serrata* et de ses composés purs sur les principaux médiateurs de l'inflammation (TNFα, IL-1β, IL-6 et NO,

etc.). Ainsi, l'extrait méthanolique et les composés purs inhibent le TNFα, l'IL-1β, l'IL-6 et l'IL-12, tandis que l'IL-4 et l'IL-10 sont induites. La production de NO a fortement été inhibée *in vitro*. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une suppression de l'expression de l'ARNm de l'enzyme responsable de sa production, l'iNOS. [88]
Il a été démontré que l'AKBA permet de diminuer la transcription du NFκB, et par ce biais, d'empêcher toute une cascade de sécrétions de facteurs pro-inflammatoires. [89]

En outre, Stürner *et al.* ont montré que l'AKBA inhibe la différenciation *in vitro* des lymphocytes T CD4+ naïfs en Th17. [90] De plus, l'AKBA favorise la différenciation des cellules Th2 et Trég. L'AKBA réduit la différenciation des cellules productrices d'IL-17A/IFNγ, qui exercent un rôle important dans la pathogenèse de la sclérose en plaques, de certains rhumatismes inflammatoires, du psoriasis ou encore certaines formes d'asthme.

3.5.2. Chez l'animal

L'activité anti-inflammatoire des acides boswelliques a été étudiée sur différents modèles animaux (arthrites induites et œdèmes).
Après l'induction d'un œdème de la patte sur des rats et des souris (provoqué par une injection *in situ* de carraghénane), l'administration *per os* de doses comprises entre 50 et 200 mg/kg de poids d'un extrait alcoolique de *B. serrata* a entraîné une inhibition marquée de l'œdème. La même observation a été faite chez des rats adrénalectomisés, ainsi que sur des modèles de pleurésies induites par la carraghénane et le dextran. [75]
Sur un modèle d'arthrite induite chez des rats par injection de formaldéhyde, une administration *per os* de 50 à 200 mg/kg d'un extrait alcoolique de *B. serrata versus* phénylbutazone a permis d'inhiber le gonflement. Pour les doses les plus faibles, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, mais pour la dose la plus élevée, l'extrait alcoolique de *B. serrata* a été plus efficace que la phénylbutazone. [76]

En 2011, une équipe a testé les acides boswelliques sur un modèle d'inflammation de patte induite par le latex de papayer. Ce modèle est particulièrement adapté à l'étude des drogues antiarthritiques qui agissent plus lentement que certains AINS ou glucocorticoïdes. Le résultat a été significatif, avec une inhibition moyenne de 26% de l'inflammation pour des doses administrées *per os* de 50 à 150 mg/kg. [91]
Chez la souris, un effet inhibiteur a été évalué entre 42 et 60% sur la perméabilité vasculaire induite par l'acide acétique (dose inconnue). [75]

La voie topique a aussi été étudiée (application locale d'une émulsion eau dans huile, contenant les 4 principaux acides boswelliques issus d'un extrait de *B. serrata*), notamment sur des modèles d'arthrite de la patte de rat, provoquée par une injection de *Mycobacterium tuberculosis.* La préparation appliquée par voie topique s'est montrée aussi efficace que la voie systémique, avec une baisse marquée des lésions secondaires, une perte de poids ainsi qu'une diminution des taux plasmatiques de transaminases). [92]

Chez le lapin, des acides boswelliques administrés *per os* sur un modèle d'arthrite induite par de l'albumine sérique bovine ont entraîné-une baisse significative de la population leucocytaire ainsi que des taux sériques de protéines inflammatoires, par rapport au groupe contrôle. [46]
Chez le rat, les acides boswelliques s'opposent aux réponses cellulaires causées par le lipopolysaccharide (LPS), et entraînent notamment une réduction de la production de PGE_2 induite par le LPS. Les acides boswelliques permettent de prévenir la diminution du taux de glycosaminoglycanes dans le cartilage d'un modèle d'arthrite induite chez le rat, et de réduire le taux d'enzymes cataboliques responsables de la destruction du cartilage (cathepsines B1, B2 et D, β-glucuronidase, N-acétylglucosaminidase). [32]
Sur ces mêmes modèles animaux, il a été constatée une diminution de l'excrétion urinaire des principaux marqueurs de la dégradation du cartilage (acides uroniques, hydroxyproline, hexosamines). [17]

Il résulte de ces études que l'AKBA et le KBA sont les acides boswelliques qui montrent la plus forte activité anti-inflammatoire. Cependant, la recherche moderne a mis en évidence la pertinence de la fraction entière des acides triterpénoïdes et des acides tirucalliques pour l'activité anti-inflammatoire des extraits d'encens, puisque la plupart des acides boswelliques, des acides tirucalliques, et de leurs dérivés respectifs acétylés montrent une activité *in vivo* significative dans les modèles animaux d'inflammation. [93]

Les résultats de l'ensemble des essais conduits chez l'animal dont l'objectif était de démontrer une activité anti-inflammatoire d'un extrait de *B. serrata* sont présentés ci-après dans le tableau 7.

Activité anti-inflammatoire de *B. serrata*

Type d'extrait, dosage, voie d'administration	Modèle *in vivo*	Effet anti-inflammatoire observé
Extrait méthanolique, 50-200 mg/kg, 1 prise /jour Voie orale	Œdème induit par la carraghénane chez des rats et des souris	Réduction du volume de la patte de 26-43% chez les rats et 20-34% chez les souris
	Œdème induit par le dextran chez des rats	Inhibition de l'œdème de 21-51%
	Granulome induit par des granules de coton chez des rats	Faible action inhibitrice
	Arthrite induite par le formaldéhyde chez des rats	Réduction du volume de la patte de 23-44% ; Baisse de 16-24% du taux de leucocytes dans le liquide synovial ; Amélioration de la marche modérée à marquée

Extrait non connu de *B. serrata* Traitement débuté à J-14 et terminé à J-28	Modèle d'arthrite induite par un adjuvant inconnu chez des rats	À J-28, 34-52% d'inhibition de l'inflammation/à J-14, avec une inhibition marquée des lésions secondaires
Extrait méthanolique, 25-100 mg/kg, 1 prise /jour, Voie orale	Arthrite induite par de l'albumine de sérum bovin (BSA) chez des lapins	Baisse de 18-48% du taux de leucocytes dans le liquide synovial
Extrait méthanolique, 50-200 mg/kg, 1 prise /jour Voie orale	Pleurésie induite par la carraghénane chez des rats	Réduction du volume de l'exsudat de 19-25% ; baisse de 36-44% du taux de leucocytes totaux
Mélange d'acides boswelliques, 100 mg/kg, Voie orale	Inflammation de la patte induite par du latex de papayer, chez des rats	Inhibition de l'inflammation de 41% (à 3h) *versus* contrôle
Mélange d'acides boswelliques, 50-150 mg/kg, Voie orale	Inflammation de la patte induite par du latex de papayer, chez des rats	Inhibition de l'inflammation : - 19,9% pour 50 mg/kg - 26,7% pour 100 mg/kg - 29,7% pour 150 mg/kg
Extrait alcoolique, 50-200 mg/kg,	Pleurésie induite par la carraghénane chez des rats	Réduction significative du volume de l'exsudat pleural *versus* contrôle ; inhibition marquée de l'infiltration de granulocytes dans la cavité pleurale
Extrait alcoolique, 25-100 mg/kg, Voie orale Injection locale (5-20 mg/genou)	Injection d'albumine de sérum bovin (BSA) dans le genou chez des rats	Baisse significative de la fraction leucocytaire pour une administration per os de 50 et 100 mg/kg et après injection locale
Mélange de dérivés acétylés d'acides boswelliques (50% AβBA, 37% AKBA, 7% AαBA, 6% autres terpénoïdes), 20 mg/kg, 1 fois/jour, intra-péritonéal, 21 jours	Encéphalite auto-immune expérimentale chez le cobaye	Amélioration des symptômes entre le 11ème et le 21ème jour

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des essais conduits chez l'animal pour démontrer l'activité anti-inflammatoire du *B. serrata*

3.5.3. Chez l'Homme

3.5.3.1. Dans la polyarthrite rhumatoïde

3.5.3.1.1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, touchant de 0,3 à 0,5 % de la population française, mais également du plus sévère. Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée par une prolifération du tissu synovial (membrane conjonctive tapissant la face interne des articulations) : le pannus synovial. Au stade initial de la maladie, les patients décrivent des douleurs articulaires associées à un enraidissement articulaire matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

La PR peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente entre 40 et 60 ans, avec une prédominance féminine (constitue 80% des cas). Elle se soigne de mieux en mieux grâce à une prise en charge plus précoce, plus efficace, et à un suivi régulier. [94]
Le diagnostic doit être hâtif car il conditionne l'instauration rapide d'un traitement de fond. Parfois difficile à poser, il repose sur un faisceau d'arguments et requiert l'avis d'un rhumatologue :

- Sur le plan clinique, se retrouve une oligoarthrite ou polyarthrite à tendance symétrique, touchant préférentiellement les poignets et les mains, avec un dérouillage matinal supérieur à 30min, évoluant depuis plus de 6 semaines (en l'absence de toute infection virale ou bactérienne).
- Au niveau biologique, les analyses révèlent une augmentation de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C-réactive. Il faut rechercher le facteur rhumatoïde IgM, et plus spécifiquement la présence d'anticorps antipeptides citrullinés (anti-CCP), ainsi que la présence d'un liquide synovial inflammatoire (> 2000 cellules/mm3), stérile et sans cristaux.
- Enfin, l'imagerie permet de confirmer le diagnostic. Une échographie permet de révéler des synovites actives (hyperhémiques) et de dépister les érosions infraradiologiques. Une radiographie permet de visualiser de simples gonflements des parties molles en regard des articulations périphériques atteintes lors d'un stade débutant, jusqu'à une déminéralisation, des érosions, une géode osseuse, ou un pincement des interlignes articulaires dans les cas les plus sévères de la maladie. [95]

Le rhumatologue précise l'activité, l'extension des lésions et instaure un traitement de fond. Le choix du traitement doit prendre en compte l'activité, la sévérité de la PR et le

terrain du patient. La sévérité de la pathologie est définie par le handicap (échelle spécifique HAQ[4]), la présence éventuelle de lésions structurales à l'imagerie voire de manifestations systémiques.

3.5.3.1.2. Prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

En France, tout patient diagnostiqué pour une PR peut faire une demande d'exonération du ticket modérateur, et ce dans le cadre de l'ALD n°22 (polyarthrite rhumatoïde évolutive), qui apparaît sur la liste des Affections de Longue Durée dites exonérantes. Cette liste a été fixée par l'article D. 322-1 du Code de la Sécurité Sociale, puis actualisée par le décret n°2011-77 du 19 janvier 2011 et par le décret n°2011-726 du 24 juin 2011. Elle comprend une trentaine de maladies dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, ouvrant droit à la prise en charge à 100 % (sur la base du tarif de la Sécurité Sociale) pour les soins et traitements liés à cette pathologie. [96]

L'objectif principal du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie. Pour ce faire, une prise en charge globale pluridisciplinaire est nécessaire. Les approches pharmacologiques, physiques, psychologiques et chirurgicales sont proposées de manière complémentaire et sont associées à des mesures socioprofessionnelles. De plus, il est primordial d'informer le patient sur sa pathologie ainsi que sur ses traitements afin d'optimiser son adhésion et de le responsabiliser dans la prise de son traitement. [97]

3.5.3.1.3. Stratégie thérapeutique

Le traitement classique comporte un traitement d'action immédiate, auquel est associé un traitement de fond adapté à la sévérité ou à l'activité de la maladie. Le traitement d'action immédiate est maintenu le temps minimal nécessaire, dans l'attente de l'effet du traitement de fond. [94] Le tableau 8 résume les traitements d'action immédiate. [97-98]

Traitements d'action immédiate	
AINS (inhibition COX-1/COX2)	± antalgiques en poussée (paracétamol, opioïdes)
Si échec ou contre-indication :	
Corticothérapie orale 0,15 mg/kg/jour	± antalgiques en poussée (paracétamol, opioïdes)

Tableau 8 : Les traitements d'action immédiate dans la PR [97-98]

[4] L'échelle HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) est disponible sur Internet sur http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/francais/HAQ_V_201303_F.pdf

Contrairement aux traitements d'action immédiate, les traitements de fond modifient le cours évolutif de la PR. Ils sont d'ailleurs regroupés sous une dénomination anglo-saxonne « *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* » (DMARDs). La plupart de ces substances ont un effet structural, c'est-à-dire qu'elles sont capables de prévenir ou de stabiliser la destruction articulaire. Ils sont soit produits par synthèse chimique (sDMARDs), soit produits à partir d'une source biologique (bDMARDs, aussi appelés biothérapies). [98]

Le tableau 9 résume les traitements de fond utilisés dans la PR. [94] [97-98]

Traitements de fond de la PR
sDMARDs
méthotrexate (Imeth®, Metoject®) : immunosuppresseur (inhibiteur réversible de la dihydrofolate réductase) **sulfasalazine (Salazopyrine®) :** .anti-inflammatoire **léflunomide (Arava®) :** immunosuppresseur par action antiproliférative (inhibiteur de la dihydro-orotate déshydrogénase) **azathioprine (Imurel®) :** (immunosuppresseur par action antiproliférative (métabolisme des purines) **hydroxychloroquine (Plaquenil®) :** (antipaludéen de synthèse) **baricitinib (Olumiant®)** : inhibiteur de JAK-1 et JAK-2 **tofacitinib (Xeljanz®) :** inhibiteur de JAK-1 et JAK-3
bDMARDs
Adalimumab (Humira®) : anti-TNFα **Etanercept (Enbrel®) :** inhibiteur compétitif de la liaison du TNFα à son récepteur de surface **Infliximab (Remicade®) :** anti-TNFα **abatacept (Orencia®) :** modulateur du signal de co-stimulation CD80/CD86-CD28+ **rituximab (Mabthera®) :** anti CD 20 **tocilizumab (Roactemra®) :** anti-IL-6 **certolizumab pégylé (Cimzia®) :** anti TNFα **golimumab (Simponi®) :** anti-TNFα (fixation aux récepteurs membranaires et solubles)

Tableau 9 : Les traitements de fond utilisés dans la PR [94] [97-98]

Le traitement de fond de première intention pour une PR active sans signe de gravité est le méthotrexate administré en *per os*. En cas d'intolérance au méthotrexate *per os*, les médecins peuvent recommander une forme parentérale (IM, SC). En cas de contre-indication au méthotrexate, ils recommandent le léflunomide ou la sulfasalazine.
Dans le cadre d'un PR active sévère (définie par un HAQ ≥0,5 ou la présence de lésions structurales à l'imagerie ou de manifestations systémiques), les recommandations internationales prévoient l'instauration d'emblée d'une association de médicaments de fond: méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine ou méthotrexate + anti-TNFα.

Sur ce dernier point, il s'agit des recommandations internationales mais il est important de souligner que la Commission de la Transparence (commission de la Haute Autorité de Santé qui évalue l'utilité des nouveaux médicaments mis sur le marché) a rendu un avis

contradictoire en juillet 2016, quant à l'intérêt de prescrire d'emblée une biothérapie anti-TNFα : d'après la HAS, l'adalimumab (Humira®), l'étanercept (Enbrel®), l'infliximab (Remicade®) présentent un intérêt clinique insuffisant dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate ou un autre traitement de fond conventionnel. [99]

En deuxième intention, l'association du méthotrexate à une biothérapie peut être envisagée. Le rhumatologue choisit la thérapeutique en fonction de l'évolution de la pathologie, et selon le terrain du patient (âge, comorbidités). [98]
Dans certains cas (arthrites isolées ou rebelles au traitement général), des opérations de synoviorthèse peuvent être pratiquées. La synoviorthèse consiste en l'injection intra-articulaire d'un composé capable de détruire, décaper, abraser les cellules de la synoviale qui se sont multipliées. Parmi les produits disponibles, on retrouve essentiellement des corticoïdes retard et des isotopes radioactifs (citrate d'erbium, sulfure de rhénium, citrate d'yttrium). Il s'agit d'un geste technique spécialisé devant être réalisé dans un centre expérimenté. [94]

L'arbre décisionnel ci-après (Figure 32) résume la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. [97]

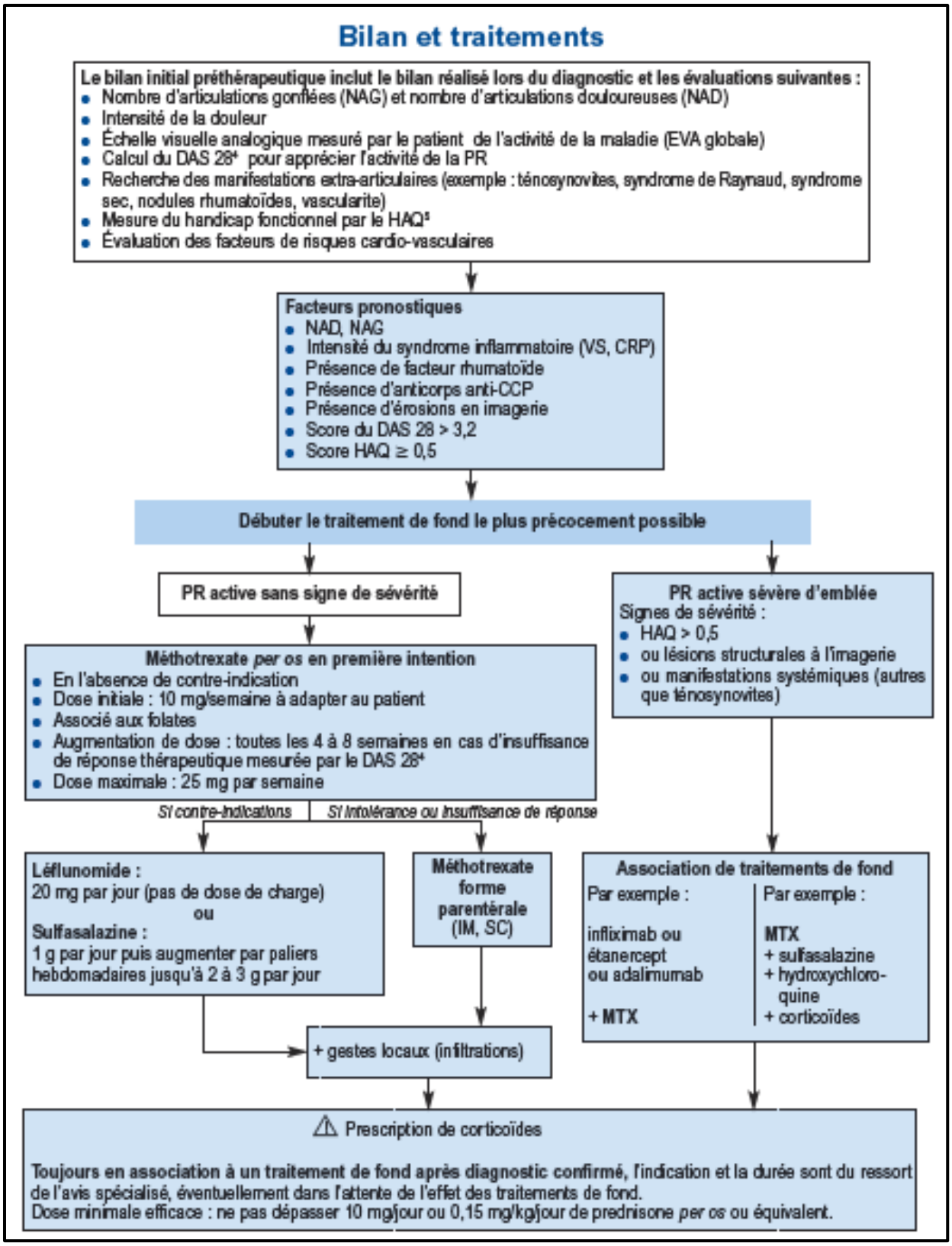


Figure 32 : Arbre décisionnel pour la stratégie thérapeutique de la PR [97]

La prise en charge par l'équipe multidisciplinaire doit évaluer en permanence l'efficacité et la bonne tolérance du traitement (surveillance médicale bimensuelle, jusqu'au contrôle de la maladie, puis tous les 3 mois ; bilan biologique et recherche d'infections).

3.5.3.1.4. Évaluation de l'efficacité du traitement

L'efficacité du traitement est évaluée sur des indices d'activité clinicobiologique (DAS 28), des échelles d'incapacité fonctionnelle (HAQ) et des scores radiologiques (Indice de Sharp).
Il est recommandé de rechercher régulièrement des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite, manifestation cardiaque, pulmonaire, neurologique, etc.).

3.5.3.1.5. Les traitements non médicamenteux

Les interventions thérapeutiques non médicamenteuses doivent systématiquement être envisagées, et ce quel que soit l'activité ou le stade d'évolution de la maladie. Citons entre autres le rôle du diététicien, du masseur-kinésithérapeute, de l'ergothérapeute, du psychologue, de l'assistant de service social, du pédicure-podologue, ou encore de l'orthoprothésiste. Leurs méthodes sont toutes complémentaires aux traitements médicamenteux et/ou chirurgicaux, et ne s'y substituent en aucun cas. Si possible, c'est un médecin de médecine physique et de réadaptation qui coordonne ces différents intervenants, en collaboration avec le médecin traitant et le rhumatologue.

3.5.3.1.6. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient est importante, notamment pour améliorer l'observance du (des) traitement(s). Le patient doit devenir le premier acteur de sa maladie. Le rôle du pharmacien d'officine est primordial dans ce contexte. Il occupe un poste d'observation privilégié, c'est un expert des médicaments et il connaît bien la pathologie en cause. De plus, il a un rapport particulier avec le patient, à la fois de proximité et de confiance. Il pourra s'assurer de la bonne compréhension de sa maladie, de ses traitements, le rôle de chaque médicament ; il pourra expliquer les effets indésirables majeurs qui pourraient survenir ou encore à mieux comprendre son bilan biologique. Il proposera aussi différents outils didactiques ou des solutions applicables facilement, pour améliorer l'observance et le quotidien (ex : pilulier, protocole de soin en couleur sur le réfrigérateur, liste des aliments à éviter, programme d'activité physique à la semaine, etc.). Enfin, il aiguillera le patient vers des associations de malades : leurs sites Internet regroupent un nombre considérable d'informations, d'outils et de solutions concrètes.

Sur le site de l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR), les patients peuvent s'inscrire à un MOOC, une véritable formation en ligne gratuite, présentée sous la forme d'un parcours pédagogique didactique et interactif. [5]

[5] Voici le lien du MOOC, disponible depuis mai 2017 : http://mooc-pr-andar.drspoc.com

Outre des aspects informatif et communautaire, les associations de patients permettent désormais aux personnes atteintes de rhumatismes inflammatoires de contribuer à l'amélioration de la recherche, en participant activement à des programmes d'étude. Ainsi, depuis le site de l'ANDAR, les patients peuvent s'auto-inclure dans l'étude SAFIR : il s'agit d'une e-cohorte qui porte sur la sécurité et l'efficacité en vie réelle des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents. Les patients renseigneront ensuite régulièrement des données sur une plateforme dédiée, directement accessible *via* le site de l'association. Les participants seront encouragés à déclarer tous les effets indésirables qu'ils manifesteront, et ces derniers seront transmis au réseau de pharmacovigilance ; ce qui rejoint la recommandation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et de la Commission Européenne, celle d'accroître la participation des patients aux actions de pharmacovigilance.

3.5.3.1.7. Efficacité du B. serrata dans la PR chez l'Homme

Dans les années 1980, le marché des biothérapies n'existait pas encore (les premiers anticorps monoclonaux n'existaient qu'à l'état embryonnaire), mais les scientifiques recherchaient activement de nouvelles molécules anti-inflammatoires qui pouvaient épargner la corticothérapie et les AINS, notamment en rhumatologie. Une fois que les acides boswelliques furent caractérisés et que leur effet anti-inflammatoire fut démontré *in vitro* par la recherche moderne, les scientifiques entreprirent de démontrer le rôle que pouvait jouer un extrait de *B. serrata* en clinique. Dans ce contexte, l'un des premiers domaines de la médecine à profiter de ces travaux fut la rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde et arthrose).

Un extrait standardisé de *B. serrata* H15 a été testé dans les années 1990 sur près de 260 patients atteints de PR et d'arthrite rhumatoïde chronique, au cours de diverses études, et selon des critères d'évaluation variables. H15 est un extrait alcoolique de qualité pharmaceutique, réalisé à partir de gomme-résine de *B. serrata*, issu d'une production indienne ; chaque comprimé contient 400mg d'extrait. La qualité scientifique des travaux menés semble médiocre un certain nombre de ces études (échantillon faible et/ou faiblesse méthodologique). Je n'évoquerai que 3 études, de méthodologie correcte.

La première étude a été conduite en double aveugle *versus* placebo sur un panel de 37 patients atteints de PR [66]. La prise de l'extrait a duré 12 semaines, et la dose était de 3,6g/jour, soit de l'extrait H15 soit du placebo. Les patients ne devaient pas arrêter leur traitement antérieur (qui pouvait comprendre des AINS), et ils avaient la possibilité d'ajuster la dose de leur traitement AINS à la demande pendant l'étude. Les paramètres cliniques (dont la douleur, enflure, gêne) et biologiques, ainsi que l'évolution des doses d'AINS prises en automédication ont été observés. Il en résulte que l'extrait alcoolique testé (H15) a été efficace sur seulement une partie des patients, ne permettant pas d'objectiver une quelconque efficacité. Il semble toutefois que le bénéfice obtenu par la prise de l'extrait soit plus important lorsqu'un sujet est traité précocement dans l'évolution de la maladie. [66]

Dans les deux autres études, contrôlées par placebo, ce sont 81 patients atteints de PR qui ont été testés sur 12 semaines. Les auteurs ont constaté une réduction significative de la douleur ainsi que de l'enflure dans le groupe ayant pris l'extrait H15. Ces résultats s'opposent à ceux évoqués dans l'étude précédente. [67]

Aucun essai clinique n'a été conduit depuis la fin des années 1990, pour tester *B. serrata* seul sur des patients atteints de PR. Un essai a été conduit dans les années 2000 pour vérifier l'efficacité d'une combinaison de quatre extraits standardisés de plantes dont le *B. serrata*, mais ce type d'étude ne peut suffire pour apporter la preuve d'un effet isolé de *B. serrata*. J'ai donc choisi de ne pas intégrer cette étude à ce propos.

Par manque de preuves scientifiques tangibles en clinique chez l'homme, l'indication d'un extrait de *B. serrata* dans la PR n'est pas validée. Il est probable que la formulation inadaptée de l'extrait utilisé, bien qu'il soit de qualité pharmaceutique, ait contribué à un échec thérapeutique dans un grand nombre de ces essais. Il serait intéressant de mettre en place de nouveaux essais, et notamment en testant de nouveaux extraits, pourquoi pas des formes liposomales qui permettraient d'améliorer la biodisponibilité des acides boswelliques.

3.5.3.2. Dans l'arthrose

3.5.3.2.1. Généralités sur l'arthrose

L'arthrose est une affection articulaire chronique caractérisée par une dégradation du cartilage, associée à des remaniements de l'os sous-chondral ainsi que des phénomènes limités d'inflammation synoviale. Cette pathologie peut évoluer silencieusement (découverte fortuite) ou se manifester cliniquement. Les symptômes décrits sont la douleur mécanique et l'engourdissement articulaire en regard des articulations touchées, évoluant vers un handicap fonctionnel. L'arthrose peut évoluer par poussées congestives, se traduisant par une exacerbation de la douleur et parfois par un gonflement de l'articulation. Ce gonflement s'explique par une production locale accrue du liquide articulaire, en réaction à la lésion du cartilage. L'arthrose peut atteindre toutes les articulations ; les localisations les plus fréquentes demeurent le genou (gonarthrose), la hanche (coxarthrose), les mains et la colonne vertébrale. La répétition des poussées congestives peut conduire à une déformation irréversible de l'articulation.
L'arthrose constitue la maladie articulaire la plus fréquente, elle touche 8 à 15% de la population française. Sa fréquence augmente avec l'âge (65% des plus de 65 ans et environ 80% des plus de 80 ans), mais elle ne touche pas exclusivement les personnes âgées.
Le diagnostic de l'arthrose repose sur des critères cliniques et radiologiques. L'imagerie permet de révéler un pincement de l'interligne, une ostéocondensation sous-chondrale avec parfois des géodes (cavités), et une ostéophytose marginale (présence d'ostéophytes ou excroissances osseuses entourant l'articulation). (Figure 33) [100]

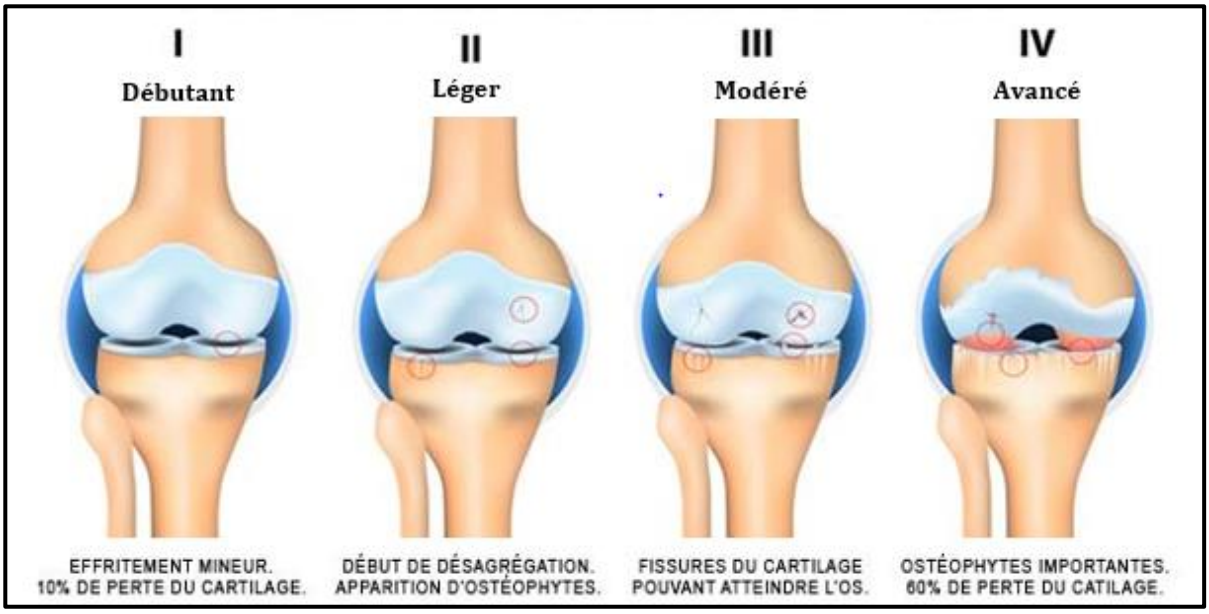


Figure 33 : Progression de la gonarthrose [101]

3.5.3.2.2. Les causes de l'arthrose

Les causes exactes de l'arthrose ne sont pas parfaitement identifiées, à ce jour. Certains facteurs favorisants sont clairement établis tandis que d'autres sont beaucoup plus hypothétiques. Certaines conditions semblent protéger de l'arthrose, bien que la recherche n'ait pas encore démontré par quels mécanismes pharmacologiques. Il existe deux types d'arthrose : l'arthrose primitive et l'arthrose secondaire.

- L'arthrose primitive

On parle d'arthrose primitive lorsqu'il n'existe pas de lésion préexistante de l'articulation touchée par l'arthrose.

Les femmes semblent protégées jusqu'à la ménopause par la sécrétion des œstrogènes, mais le mécanisme mis en jeu n'est pas clairement défini.

La surcharge pondérale est un facteur majeur de gonarthrose, une perte de 5 kg chez une personne obèse diminue le risque d'arthrose du genou de 50% pendant 10 ans. Cependant, certains rapports rendent ces conclusions plus compliquées. En effet, plusieurs études suggèrent que l'amélioration de la forme physique (accroissement de la force et de la masse musculaire) serait plus bénéfique que la perte de poids intentionnelle, quant au risque secondaire d'arthrose. Des études complémentaires sont justifiées pour évaluer la combinaison optimale entre l'indice de masse corporel (IMC) et l'activité physique. [102-103]

L'hypothèse que le diabète est un facteur favorisant de l'arthrose émerge depuis quelques années. Des travaux ont mis en évidence le rôle néfaste d'un excès de sucre sur le cartilage, mais cliniquement cela n'est pas encore prouvé.

D'autres facteurs métaboliques (dyslipidémie), cardiovasculaires (hypertension artérielle) ou héréditaires semblent favoriser l'arthrose ; mais aucune preuve scientifiquement recevable ne vient soutenir ces hypothèses.

♦ L'arthrose secondaire

Il y a arthrose secondaire lorsque le cartilage de l'articulation atteinte a été précédemment abimé par un traumatisme ou une maladie.

Parmi les traumatismes responsables d'arthrose secondaire, citons les fractures et luxations (traumatismes majeurs) et les lésions ligamentaires et du ménisque (traumatismes mineurs).

Parmi les maladies qui précèdent et majorent le risque de survenue d'une arthrose, il y a les maladies inflammatoires articulaires (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, etc.) dont les poussées inflammatoires peuvent laisser des séquelles articulaires.

D'autres maladies peuvent engendrer une arthrose secondaire : des infections articulaires, des maladies de surcharge (Maladie de Wilson, Hémochromatose, etc.), des pathologies microcristallines comme la chondrocalcinose, des ostéonécroses sous-chondrales. [6]

Enfin, l'arthrose peut apparaître secondairement à une anomalie morphologique (dysplasie de la hanche, inégalité de longueur des membres inférieurs supérieure à 2 cm, déformations en *genu valgus* ou *genu varus*, etc.).

3.5.3.2.3. Prise en charge des patients atteints d'arthrose

Il n'existe actuellement aucune solution pour guérir l'arthrose. Le médecin explique au patient les mécanismes de la maladie dont l'évolution est généralement lente. Tous les patients symptomatiques doivent bénéficier d'un traitement. Les objectifs de la prise en charge sont le soulagement de la douleur, l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle, le maintien des amplitudes articulaires et dans la mesure du possible le ralentissement de la dégradation du cartilage.

Après avoir évalué la sévérité du handicap, l'intensité de la douleur ainsi que le stade radiologique de l'arthrose, le médecin propose une prise en charge individualisée au patient en fonction du site de l'articulation touchée.

Celle-ci comporte des médicaments (surtout pour la gestion de la douleur) mais aussi des mesures non médicamenteuses.

3.5.3.2.4. Prise en charge non médicamenteuse

L'excès de poids favorise l'arthrose et aggrave son évolution. Le risque de gonarthrose est 4 fois plus important chez les femmes obèses, et il est 5 fois plus important chez les hommes obèses que chez les personnes de même sexe mais de poids normal. Outre l'augmentation des contraintes mécaniques exercées sur les articulations en charge (genoux, hanches), l'excès pondéral aurait des conséquences néfastes sur d'autres articulations. Par exemple, l'arthrose digitale est plus fréquente chez les personnes en surpoids que chez les personnes de poids normal. Certains facteurs métaboliques, comme les adipokines (adiponectine, leptine, visfatine) pourraient jouer

[6] L'ostéonécrose se définit par la mort d'un fragment de tissu osseux située sous un cartilage, due à une interruption de la circulation sanguine, aboutissant à un infarctus osseux.

un rôle dans la physiopathologie et la sévérité de l'arthrose, ainsi que dans des rhumatismes inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde. Les adipokines sont des molécules synthétisées principalement par le tissu adipeux, mais également par les synoviocytes et les chondrocytes. Les chercheurs ont pu prouver que les adipokines interviennent dans l'inflammation articulaire, au même titre que les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 ou le TNFα. La communauté scientifique s'intéresse non seulement au rôle local des adipokines dans l'articulation, mais aussi à leur dosage sérique comme biomarqueur de la maladie étudiée. Cette voie de la recherche fondamentale reste encore à l'étude (Tableau 10).

Dans le cas où le patient présenterait une surcharge pondérale, la perte de poids apparaît comme un élément essentiel (surtout dans la gonarthrose). Toute perte de poids, même modérée, améliore significativement l'état fonctionnel tout en atténuant les phénomènes douloureux. [104]

	Les adipokines dans l'arthrose		
	Adiponectine	**Leptine**	**Visfatine**
Origine principale dans l'articulation	Membrane synoviale Graisse de Hoffa Ostéoblaste	Cartilage Os sous-chondral Membrane synoviale	Membrane synoviale Synoviocytes Ostéophytes Chondrocytes Graisse de Hoffa
Rôle local	Induction d'IL-6, d'IL-8, de NO et de MMP par les chondrocytes arthrosiques. Taux synoviaux corrélés à la douleur et à la dégradation des agrécanes.	Induction d'IL-6, d'IL-8, de NO et de MMP par les chondrocytes arthrosiques. Augmentation des facteurs de croissance (IGF-1, TGFβ)	Augmentation de MMP, de PGE2 et d'IL-8 par les chondrocytes.
Biomarqueur	Taux sériques plus élevés dans l'arthrose digitale érosive que non érosive. Taux sériques prédictifs de la progression structurale radiographique de l'arthrose digitale.	Taux sériques associés au pincement radiologique dans la coxarthrose et corrélés aux biomarqueurs osseux et cartilagineux, et à la perte cartilagineuse en IRM.	Taux sériques plus élevés dans l'arthrose que chez des sujets sains

Tableau 10 : Rôle des adipokines dans l'arthrose [104]

Légende: IGF : Insulin-like Growth Factor ; IL : interleukine ; MMP : Métalloprotéases ; NO : Nitric Oxide ; PG : prostaglandine ; TGF : Transforming Growth Factor.

En pratique, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est utilisé pour diagnostiquer un surpoids et suivre son évolution. L'IMC d'une personne équivaut à son poids en kilogramme divisé par le carré de sa taille en mètre. Par définition, une personne dont l'IMC est supérieur à

25 est considérée comme présentant un poids excessif. Il y a surpoids lorsque l'IMC est compris entre 25 et 29,9 et d'obésité lorsque l'IMC est égal ou supérieur à 30.

L'activité physique est tout autant primordiale, en évitant toutefois les activités et les sports traumatisants pour les membres inférieurs (ski, danse, sauts, sports de combat, sports de ballon, squash ou tennis, etc.). Sont préférées des activités plus adaptées (natation, marche, cyclisme, etc.), ainsi que des exercices quotidiens de mobilisation articulaire et de renforcement musculaire. Dans ce contexte, des séances de rééducation de kinésithérapie pourront être prescrites par le médecin (renforcement musculaire, correction d'un trouble de l'équilibre, travail sur la raideur). La pratique d'étirements régulièrement (yoga) permet de gagner en amplitude articulaire.
En période de poussée inflammatoire, il est recommandé de limiter les exercices physiques.
Le port d'une canne, d'orthèses plantaires, de chaussures adaptées peut s'avérer nécessaire au quotidien, ou lors de certaines activités. Le port d'une attelle de repos peut être recommandé lorsque la douleur est trop sévère.

3.5.3.2.5. Traitements médicamenteux des symptômes de l'arthrose

En cas de douleur arthrosique, le traitement antalgique de première intention est le paracétamol -*per os* (sans dépasser 4 g par 24 heures). Ce médicament a un bon profil de tolérance.
En cas d'échec au paracétamol, la prise d'un AINS par voie générale peut être envisagée. Pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables (principalement digestifs, cardiovasculaires), en particulier chez les sujets âgés, les AINS ne seront utilisés qu'en cures courtes et à la dose minimale efficace. Leur utilisation sous forme topique présente moins d'inconvénients systémiques. Si les AINS sont contre-indiqués, mal tolérés ou inefficaces, alors il est possible de proposer un antalgique opioïde faible ou la combinaison d'un opioïde faible et de paracétamol.

Lors de poussées congestives douloureuses résistantes aux antalgiques oraux, le médecin peut envisager de réaliser des injections intra-articulaires de corticoïdes, d'AINS, d'acide hyaluronique hors contre-indication individuelle. Toutefois, il est à noter que depuis le 1er décembre 2017, il n'y a plus aucune solution injectable d'acide hyaluronique prise en charge par l'Assurance maladie dans le traitement de la gonarthrose, et ce quel que soit le statut du produit (médicament ou dispositif médical).

3.5.3.2.6. Efficacité du B. serrata dans l'arthrose chez l'Homme

Une revue Cochrane publiée en 2014 [105] fait un état des lieux des essais cliniques conduits chez l'homme (entre 2000 et 2013) dans lesquels des plantes sont testées chez des patients atteints d'arthrose du genou. Il s'agit ici d'essais contrôlés randomisés *versus* placebo ou témoins actifs, dans lesquels les plantes testées sont administrées par voie orale. Parmi les études scientifiquement et statistiquement

acceptables, cinq études portant sur trois extraits différents de *B. serrata* ont été incluses. Les extraits de *B. serrata* ont été sous-regroupés par propriété car il est impossible d'affirmer que le principe actif dans chacun des produits est identique.

Une étude a porté sur le produit Boswellia Wokvel®. L'extrait de *B. serrata* a été comparé à un placebo chez 30 participants atteints d'arthrose du genou. La prise du produit (333 mg, trois fois par jour) se faisait sur 8 semaines. La douleur et la fonction (perte de mouvement) ont été évaluées en utilisant une échelle de 0 à 3 (0=absent, 1=doux, 2=modéré, 3=grave). Une amélioration significative a été observée dans le groupe ayant reçu l'extrait de *B. serrata* au cours des 8 semaines de prise : diminution de la douleur du genou, augmentation de la flexion du genou et distance de marche accrue. [106]

Deux études ont étudié le produit Boswellia serrata 5-Loxin®, concentré à 30% d'AKBA. Ces deux études menées par Sengupta, K. *et al*. ont duré plus de 12 semaines et ont impliqué trois groupes parallèles : deux groupes d'étude et un groupe de contrôle par placebo.
La première étude, conduite en 2008, comparait des doses élevées (250 mg/jour) à des doses plus faibles (100 mg/jour). Une amélioration significative a été constatée dans les deux groupes *versus* placebo. En revanche, une prise de 250 mg/jour de 5-Loxin® n'a pas amélioré significativement les symptômes par rapport à une prise de 100mg/jour, ce qui sous-entend qu'il existe un effet de plafond. Des études futures sont nécessaires pour identifier les doses journalières optimales. Le risque de survenue d'effets indésirables ne diffère pas significativement entre les groupes. [67]
La seconde étude, conduite en 2010, a permis de comparer, chez 60 patients et sur 90 jours, la prise de 100 mg/jour de 5-Loxin® à la prise de 100 mg/jour d'un autre extrait de *B. serrata* (produit breveté Aflapin®), le tout *versus* placebo. Dans les deux cas, la prise de *B. serrata* a permis de réduire la douleur et d'améliorer la fonction physique du genou. Le risque d'apparition d'effets indésirables est apparu plus faible dans le groupe 5-Loxin®. [68]

Deux études ont étudié le produit Aflapin® élaboré à partir de *B. serrata*, à la dose de 50 mg deux fois par jour. La première est précitée (test comparatif entre produit *Aflapin*® et produit 5-Loxin®*, versus* placebo ; 60 participants sur 90 jours). La seconde étude incluait 60 participants pendant une durée de 30 jours. Les résultats ont là encore été significatifs dès 5 jours de prise de l'extrait de *B. serrata*, tant sur la diminution de la douleur que sur l'amélioration fonctionnelle (échelle visuelle VAS, indice algofonctionnel de Lequesne, douleur WOMAC, score de fonction WOMAC). [107]

Le niveau de preuve a été jugé de qualité moyenne par les auteurs de la revue Cochrane, pour l'ensemble de ces études.
Il serait intéressant de pouvoir comparer l'effet anti-inflammatoire d'un extrait de *B. serrata* versus un AINS, chez l'homme. Une étude a été conduite sur des patients atteints

d'arthrose du genou, où était comparée une administration de *B. serrata* au Valdécoxib [108], mais celle-ci n'est pas de qualité suffisante pour être exploitable (échantillon faible, analyse statistique peu fiable).
Aussi, dans une pathologie telle que l'arthrose, il serait utile de conduire une étude sur une très longue durée afin de vérifier l'ensemble de ces données.
Enfin, les formes topiques de *B. serrata* n'ont pas été testées dans la poussée arthrosique. La voie locale est généralement bien acceptée par le patient, et elle pourrait même compléter une action systémique du *B. serrata*. Sur l'animal, l'encens indien en topique a permis d'inhiber une inflammation induite localement, suggérant un effet probable chez l'humain en application cutanée.

3.6 - Intérêt du *B. serrata* en pneumologie, dans l'asthme

3.6.1. Généralités sur l'asthme

L'asthme est une maladie multifactorielle résultant d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Il est défini d'une part par une inflammation chronique des voies aériennes (œdème, hypersécrétion des muqueuses des voies aériennes) et d'autre part par une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes récidivants caractéristiques de la maladie que sont les sifflements, une toux, dyspnée (notamment expiratoire) et l'oppression thoracique. Ces symptômes, diversement associés, varient en fréquence et en intensité, comme l'obstruction bronchique des voies aériennes (Figure 34). Ces symptômes peuvent être secondaires à des facteurs déclenchants spécifiques (exposition à un allergène) ou non spécifiques (inhalation d'un irritant bronchique, solvant ou détergent, infection virale, etc.).

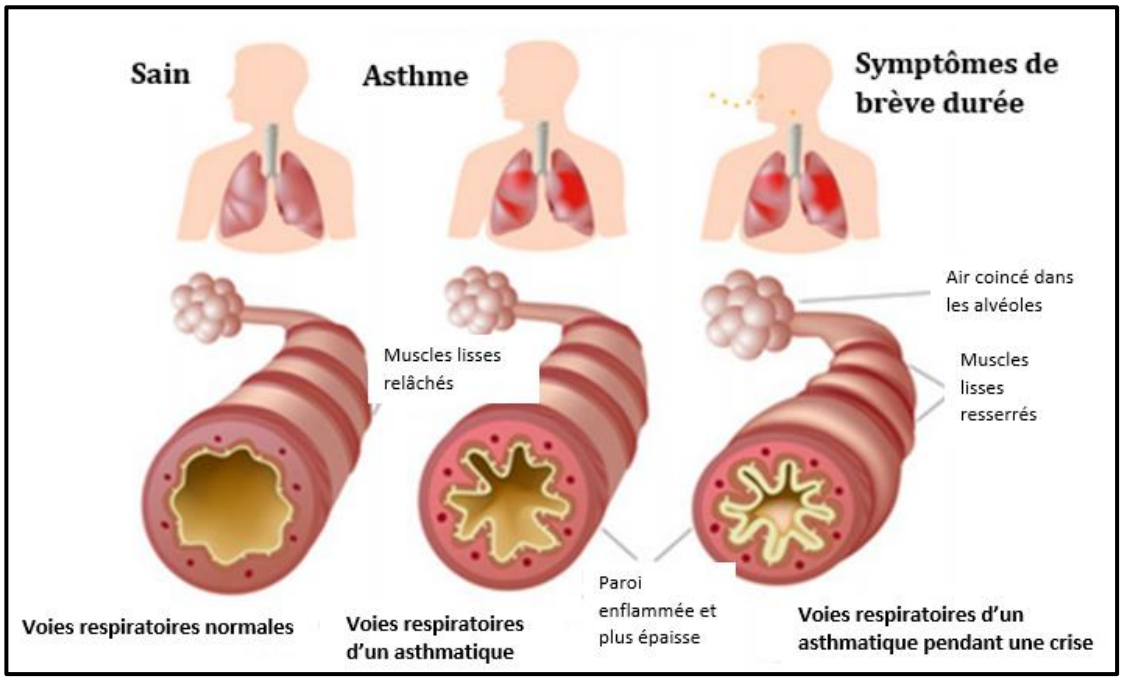


Figure 34 : Variation du diamètre de la lumière bronchique sujet sain *versus* patient asthmatique [109]

Le terme de « crise d'asthme » ne devrait plus être utilisé car insuffisamment précis et il recouvre des situations de sévérité et d'évolution variées. Il est aujourd'hui remplacé par « symptômes de brève durée ».

L'asthme est une maladie fréquente qui peut survenir à tout âge, et selon l'OMS, l'asthme est « la maladie chronique la plus courante chez l'enfant ». [110]
Elle touche 6 à 7% de la population et cause encore près de 900 décès chaque année en France, bien que le taux de mortalité dû à cette maladie décline ces dernières années. La complication majeure est l'asthme aigu grave, qui peut engager le pronostic vital du patient et qui nécessite une prise en charge d'urgence.
L'asthme reste une des principales sources de dépense de santé en France car la morbidité associée est extrêmement lourde.

3.6.2. Physiopathologie de l'asthme

Il existe une grande variabilité tant dans les phénotypes cliniques que dans les profils inflammatoires ; ce qui permet de discuter la possibilité de mécanismes différents pour conduire au développement de la maladie asthmatique.
L'infiltrat inflammatoire observé dans la muqueuse bronchique est composé de lymphocytes T sécrétant de manière caractéristique des cytokines dites « Th2 » (Interleukine 4 [IL-4], IL-5 et IL-13 principalement) en partie responsable de l'initiation et de la pérennisation de la réaction inflammatoire : stimulation des mastocytes, recrutement des éosinophiles, production des immunoglobulines E (IgE) par les lymphocytes B, remodelage et épaississement de la paroi bronchique, augmentation de la production de mucus, etc. Cette inflammation provoque parfois une obstruction bronchique réversible d'intensité variable, associée à une hyperréactivité bronchique. Les mastocytes stimulés libèrent des médiateurs inflammatoires dont l'histamine, directement impliquée dans la contraction du muscle lisse bronchique (bronchospasme) et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
Bien souvent, les taux d'immunoglobulines E totales sont augmentés (dans l'asthme allergique, avec des IgE spécifiques d'un pneumallergène ; mais aussi dans 30% de l'asthme non allergique).
La recherche fondamentale démontre la complexité des mécanismes mis en jeu dans la physiopathologie de la maladie asthmatique : une présence accrue des lymphocytes Th17 pro-inflammatoires ; un défaut d'activation des lymphocytes T régulateurs (cellules immunorégulatrices); un rôle central des Toll like receptors (TLR) - exprimés par les cellules dendritiques - dans la modulation de la polarisation des lymphocytes T activés (réponse Th1/Th2/Th17/Trég) ; un rôle pro-inflammatoire des cellules de structure de l'épithélium bronchique (Figure 35). [111-112]

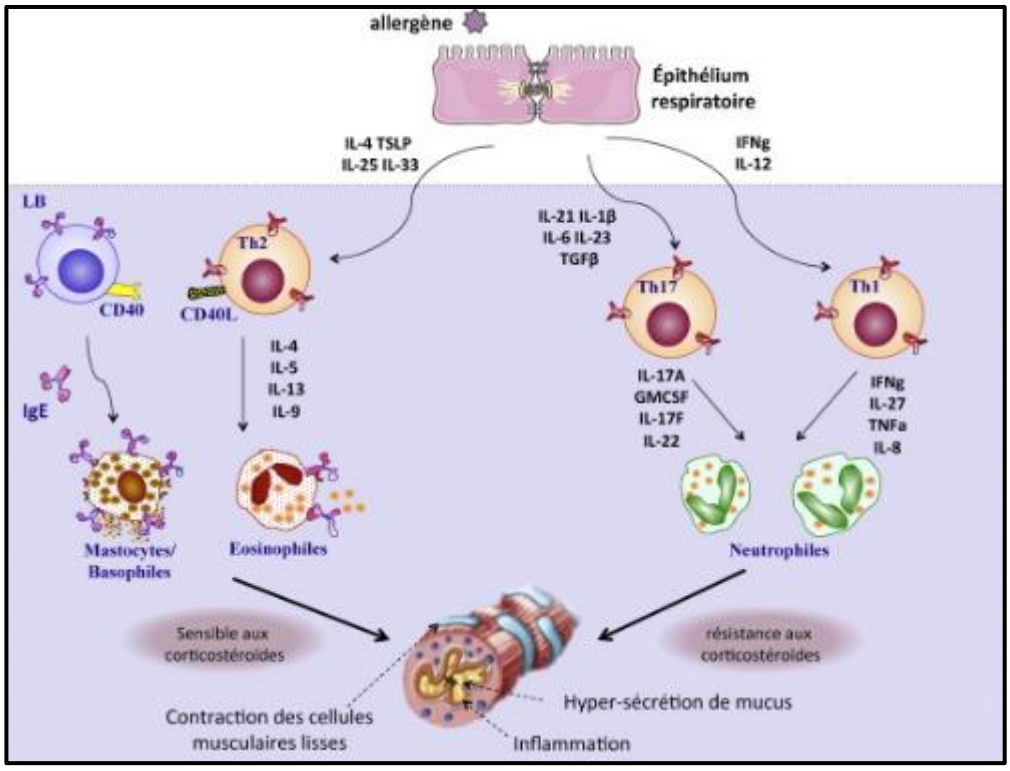


Figure 35 : La physiopathologie de l'asthme, approche immunologique [112]

Le principal facteur de risque prédisposant reste l'existence d'autres cas familiaux. Le phénotype asthme est fortement associé aux régions chromosomiques 5q31.1-q33.1, qui codent pour de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation bronchique (interleukines (IL)-5, -4, -13, etc. L'asthme est une maladie polygénique et de nombreux autres gènes candidats ont été identifiés ou proposés pour jouer un rôle.

3.6.3 Prise en charge des patients asthmatiques

Un interrogatoire précis et rigoureux est primordial pour orienter le diagnostic (périodicité de la symptomatologie, antécédents personnels et familiaux). Ce bilan initial précise également les caractéristiques du milieu de vie et les circonstances aggravantes. On peut demander au patient de remplir durant une semaine complète un carnet d'enquête personnalisé. Le médecin peut aussi solliciter une expertise de l'habitat par des techniciens spécialisés. Une radiographie doit être réalisée pour éliminer d'autres causes de gêne respiratoire.

Le diagnostic d'asthme repose essentiellement sur la clinique. Le médecin peut demander une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) afin de rechercher un syndrome obstructif. Le degré d'obstruction des voies aériennes peut être évalué grâce à la réalisation d'une spirométrie. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) par un débitmètre de pointe (ou *peak flow*) est une technique également proposée mais qui s'avère moins précise. L'EFR permet également de déceler un éventuel asthme d'effort. [113]

De plus, les EFR sont très utiles comme indicateur d'un risque ultérieur. Elles doivent être effectuées au moment du diagnostic, 3 à 6 mois après le début du traitement et régulièrement par la suite.
Le diagnostic d'asthme allergique repose en plus sur des tests cutanés (*prick-test*, intra-dermoréaction, etc.), une hyperéosinophilie (IgE spécifiques), voire des tests de provocation spécifique réalisés à l'hôpital (notamment pour l'asthme professionnel, car la reconnaissance de l'antigène permet de confirmer la reconnaissance au titre de maladie professionnelle).

3.6.4 Suivi et adaptation du traitement

La stratégie de prise en charge thérapeutique est basée sur l'évaluation régulière du contrôle de la maladie asthmatique, avec une recherche de la dose minimale efficace et sur l'évaluation des facteurs environnementaux, sans oublier la place importante de l'éducation thérapeutique du patient.
L'objectif est d'obtenir le bon contrôle des symptômes d'asthme. D'après la *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'asthme est dit contrôlé lorsque les symptômes diurnes surviennent moins de 2 fois et moins de 2 jours par semaine, qu'il n'y a pas de symptômes nocturnes et que le DEP est > 80 % de sa valeur théorique. GINA est un programme conçu en 1993, qui regroupe des personnels de soins de santé et les pouvoirs publics dans le but de faire diminuer la prévalence, la morbidité et la mortalité liées à l'asthme. [114]

La GINA propose un tableau synthétique (Tableau 11), qui reprend les questions à poser pour vérifier le contrôle de l'asthme. Il suffit ensuite de compter le nombre de fois que le patient a répondu « Oui ».

Symptômes dans les 4 dernières semaines	**Oui**	**Non**
Symptômes diurnes > 2 fois par semaine ?		
Réveils nocturnes dus à l'asthme ?		
Nécessité de β2-agonistes d'action courte pour des symptômes > 2 fois par semaine ?		
Limitation de l'activité due à l'asthme ?		
Contrôle de l'asthme		
Bien contrôlé	Aucun « oui »	
Partiellement contrôlé	1 ou 2 « oui »	
Non contrôlé	3 ou 4 « oui »	

Tableau 11 : Vérification du contrôle de l'asthme (d'après GINA 2015)

Il existe un autre questionnaire, disponible gratuitement et facilement sur Internet, qui permet de situer le contrôle de l'asthme sur une échelle de 5 à 25, en répondant

rapidement à 5 questions cotées de 1 à 5 : il s'agit du questionnaire *Asthma Control Test* ou *ACT*. En cas d'asthme non contrôlé, il faudra vérifier l'observance du patient ainsi que la technique d'utilisation des dispositifs médicamenteux, avant d'adapter le traitement. En effet, l'usage irrégulier ou inadapté des traitements sont la cause la plus fréquente du mauvais contrôle de la maladie. [115]
L'asthme est une maladie variable, et un ajustement régulier du contrôle par le médecin et/ou le patient peut être nécessaire.

3.6.5 Traitement médicamenteux de l'asthme

Parmi les traitements médicamenteux de l'asthme, il faut distinguer le traitement des symptômes aigus et le traitement de fond.

3.6.5.1 Le traitement des symptômes aigus de courte durée

Le traitement des symptômes de brève durée repose sur l'inhalation d'un agoniste β_2-adrénergique d'action courte (1 à 2 inhalations par prise), sans limitation de dose tant que persistent les symptômes ou la difficulté respiratoire.
Une corticothérapie orale en cure courte (0,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) pendant 5 à 10 jours peut être nécessaire en cas d'exacerbation sévère (majoration des symptômes respiratoires habituels de plus de 24 à 48 heures et nécessitant un recours aux soins et une modification de la thérapeutique habituelle).
Devant toute crise d'asthme, tout professionnel de santé doit être capable de rechercher et reconnaître des signes de gravité : des troubles de la vigilance, de l'agitation, des sueurs, une cyanose, des pauses respiratoires, une tachycardie > 110 battements/min, une polypnée > 30/min. Ces signes peuvent traduire un asthme aigu grave, et nécessite d'appeler le SAMU (15) en urgence. De même, si après 20 à 30 minutes et 6 à 10 bouffées d'un agoniste β_2-adrénergique on constate une absence d'amélioration, alors il est nécessaire d'appeler les secours. [115]

3.6.5.2 Le traitement de fond (ou traitement de contrôle)

Il existe une escalade thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme. Celle-ci comprend 5 stades selon la gravité des symptômes. La GINA préconise de prendre le traitement minimal efficace pour contrôler l'asthme, et de passer progressivement à un palier supérieur en cas de contrôle insuffisant de la maladie (stratégie du « *step-up* »). Le passage au palier inférieur (ou « *step down* ») peut être envisagé si le patient est contrôlé depuis au moins 3 mois et s'il est à faible risque d'exacerbation. Toutefois, le sevrage complet en corticoïdes inhalés n'est pas conseillé. [114]

Le stade 1 prévoit l'utilisation simple d'un agoniste β_2-adrénergique d'action courte (BAAC) à la demande (instauration possible d'un corticoïde inhalé à faible dose si le patient est à risque d'exacerbation).

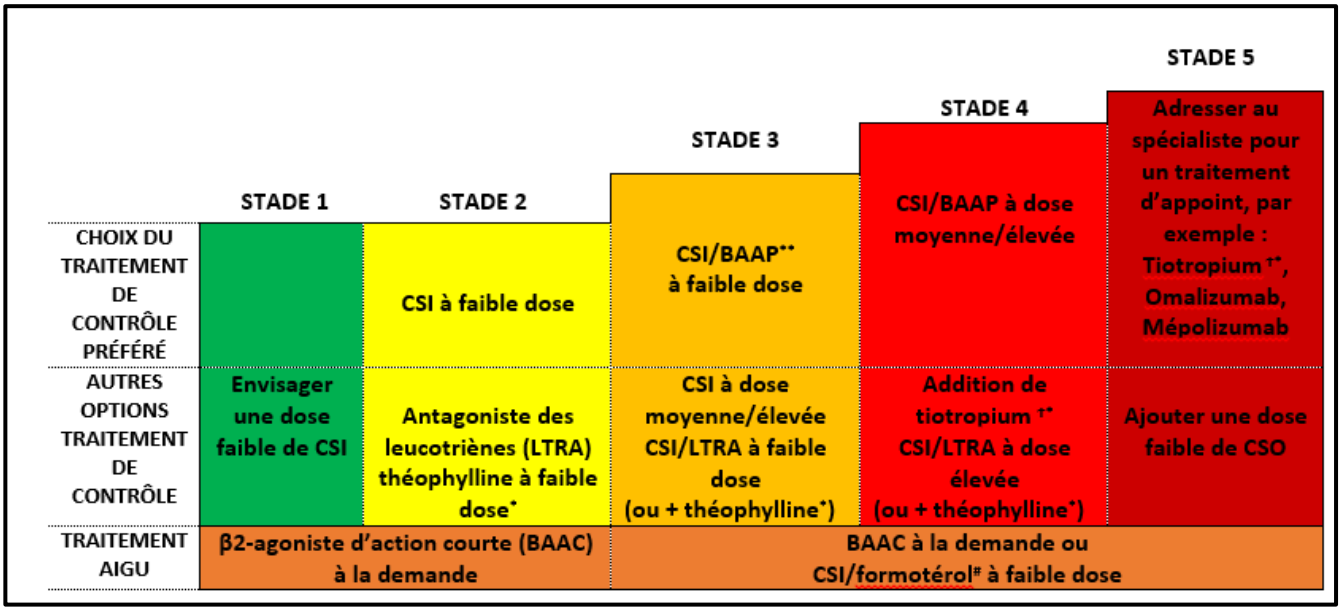
Le stade 2 devrait théoriquement concerner le plus grand nombre de patients. Il comprend un traitement de fond du type corticostéroïde inhalé (CSI) à faible dose, associé à un agoniste β_2-adrénergique d'action courte à la demande. Cette stratégie améliore la fonction respiratoire et la qualité de vie, tout en réduisant le risque d'exacerbation, d'hospitalisation et de décès. La prise d'un anti-leucotriène tel que le Montélukast (Singulair®) est une alternative possible en cas d'impossibilité de prendre des CSI et/ou de rhinite associée chez l'enfant. La prise d'une association fixe d'un corticostéroïde inhalé et d'un agoniste β_2-adrénergique de d'action prolongée (BAAP) est plus efficace sur la réduction du risque d'exacerbation mais coûte plus cher.

Le stade 3 prévoit soit un traitement de fond par une association d'un CSI et d'un BAAP à faible dose (en gardant le BAAC à la demande) ; soit un unique traitement qui servira à la fois de traitement de fond et de traitement aigu : celui-ci est constitué d'une association d'un CSI et de formotérol à faible dose. Ces traitements combinés sont plus efficaces qu'une dose double de CSI. D'autres options sont possibles, telle que l'association d'un CSI à faible dose et d'un anti-leucotriène par voie orale (Montélukast).

Le stade 4 prévoit un traitement d'entretien et traitement aigu unique, constitué d'une association d'un CSI et de formotérol; ou un traitement d'entretien constitué d'une association d'un CSI et d'un BAAP à dose moyenne/élevée en complément d'un BAAC à la demande.

Le stade 5 prévoit d'adresser le patient à un spécialiste pour faire un bilan et instaurer un traitement d'appoint. Les traitements d'appoint comprennent le tiotropium (Spiriva Respimat®, un anticholinergique muscarinique broncho-inhalé de longue durée d'action) dans le cas d'antécédents d'exacerbation chez un patient âgé de plus de 12 ans, l'Omalizumab (Xolair ®, un anti-IgE) dans le cas d'un asthme allergique sévère) ou encore le Mépolizumab (Nucala®, un anti-IL-5) dans le cas d'un asthme éosinophilique sévère. La prise d'un glucocorticoïde par voie orale à faible dose est une alternative. [116]
Le Dupilumab, un anti IL-4 et IL-13, est à l'étude (phase III) dans l'asthme sévère corticodépendant de l'adulte et de l'adolescent. Il permet de réduire la quantité de corticoïdes administrés et d'améliorer la fonction respiratoire, avec à ce jour des résultats qui semblent prometteurs. [117]

Le schéma ci-après (Figure 36) est proposé par la GINA (dernière révision en 2016). Il résume l'escalade thérapeutique progressive à suivre selon la sévérité de l'asthme.



Légende :* Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 12 ans. ** Chez les enfants de 6-11 ans, le traitement de stade 3 préféré est les CSI à dose moyenne. # L'association CSI/formotérol à faible dose est le traitement aigu des patients à qui est prescrite l'association budésonide/formotérol à faible dose ou l'association béclométasone/formotérol à faible dose pour un traitement d'entretien ou un traitement aigu. † = Le tiotropium administré par inhalateur est un traitement d'appoint pour les patients présentant des antécédents d'exacerbation.

Figure 36 : Approche par augmentation progressive du traitement de l'asthme [114]

Chez les malades mal contrôlés, l'évaluation du phénotype est nécessaire car elle permet d'envisager des thérapeutiques ciblées. Par exemple, un patient ayant une grande réversibilité sous bronchodilatateurs mais avec un profil de cortico-résistance et une neutrophilie élevée semble correspondre à un phénotype particulier persistant dans le temps qui pourrait peut-être répondre à certains anticorps anti IL-17 (Sécukinumab). Des profils à réponse TH2 avec une éosinophilie élevée correspondent plutôt à un profil d'asthme allergique, avec une bonne réponse aux glucocorticoïdes. La perte de poids chez les obèses permet d'obtenir un meilleur contrôle.

Afin d'identifier les patients répondeurs aux biothérapies, le dosage combiné de plusieurs biomarqueurs reste une solution à explorer. Il a pu être démontré que l'éosinophilie sanguine prédit la réponse aux anti-IL-5, la périostine la réponse au Lébrikizumab (anticorps anti-IL-13). La dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), une protéine de membrane impliquée dans la co-stimulation des lymphocytes T, est aussi sécrétée par les cellules épithéliales bronchiques sous l'action de l'IL-13, et inhibée sous l'action des corticoïdes. Elle est un bon marqueur de l'activation de la voie de l'IL-13. Le taux de DPP-4 permettrait d'identifier les patients répondeurs au Benralizumab (anticorps anti-IL-5-récepteur) lorsqu'il est bas, et les répondeurs au Tralokinumab (anticorps anti-IL-13) lorsqu'il est élevé. [118-119]

Les malades ayant une hypertrophie du muscle lisse bronchique pourraient être de bons candidats pour bénéficier de la thermoplastie bronchique. Il s'agit d'une technique

endobronchique de radiofréquence, permettant de chauffer les tissus en vue de réduire le volume et la contractilité des muscles lisses bronchiques. [120]

3.6.5.3 Traitement spécifique à l'asthme allergique : l'immunothérapie

Dans le cadre d'un asthme allergique, une désensibilisation peut être envisagée, en plus de l'éviction de l'allergène et la prise de médicaments. Cette technique est classée selon l'OMS dans les vaccinations. Elle est réalisée généralement par voie sous-cutanée (injections de doses croissantes d'un extrait allergénique standardisé jusqu'à une dose d'entretien renouvelée chaque mois pendant au moins 3 ans, voire 5 ans). Seuls les patients stabilisés sont éligibles à cette thérapeutique. Des complications locales, au point d'injection, sous la forme d'érythème et/ou d'œdème, accompagnés de prurit, sont possibles ; si elles sont importantes, elles imposent de réduire momentanément la progression des doses.
Depuis janvier 2011, il existe en France (notamment pour les allergies aux pollens de graminées) une désensibilisation en comprimé sublingual. Cette voie d'administration apporte du confort aux patients, elle est plus facilement acceptée par ceux-ci, et elle comporte moins de risques de réaction locale.
Il est possible de conduire simultanément deux désensibilisations différentes ; il est aussi possible de reprendre en différé une désensibilisation qui a eu lieu dans l'enfance pour un produit donné. La grossesse n'est pas une contre-indication de la désensibilisation, mais on évitera la plupart du temps de la démarrer pendant cette période.
Les produits de désensibilisations sont des préparations individualisées, elles portent le nom d'allergènes préparés spécifiquement pour un individu (APSI). L'efficacité de la désensibilisation peut s'observer de quelques semaines à quelques mois après sa mise en œuvre ; cette efficacité persiste après l'arrêt du traitement (différence significative jusqu'à 9 ans après une désensibilisation). La désensibilisation modifie le terrain allergique en profondeur et prévient l'apparition de nouvelles allergies.
La Haute Autorité de Santé (HAS) prévoit de baisser le taux de remboursement des APSI par la Sécurité Sociale. Actuellement pris en charge à 65%, elle prévoit d'abaisser ce taux à 15% pour les formes sublinguales, et d'arrêter le remboursement des formes injectables. La HAS a ouvert le 12 décembre 2017, et ce jusqu'au 21 janvier 2018, une consultation publique au cours de laquelle tous les acteurs concernés ont été invités à s'exprimer sur l'efficacité de ces produits, leur tolérance ainsi que leur place dans la prise en charge des allergies. Pascale Gruny, sénateur de l'Aisne, a écrit à ce sujet à Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé, une demande de maintien du taux de remboursement des APSI. Cette lettre a été publiée dans le Journal Officiel (JO) Sénat du 25 janvier 2018. [121]

L'Association française pour la prévention des allergies (AFPRAL) a rejoint l'Association Asthme & Allergies pour lancer une pétition à l'encontre de l'avis de la HAS. La question de la modification du taux de remboursement des APSI est encore à l'étude à ce jour.

3.6.6 L'éducation thérapeutique du patient asthmatique

De par sa chronicité, l'asthme est responsable d'une altération de la qualité de vie, tant sur le plan des performances physiques, que sur le retentissement psychologique et social. L'altération de la fonction respiratoire est le plus souvent réversible, mais elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique obstructive (inscrite au tableau des affections longue durée : ALD 14.2 donnant droit à l'exonération du ticket modérateur).
La prévention joue donc un rôle majeur dans la prise en charge de l'asthme, justifiant des programmes d'éducation thérapeutique systématiques.
Dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient asthmatique, quatre objectifs ont été définis par la HAS en 2001 : bien connaître la maladie dont on souffre, maîtriser son traitement, contrôler son environnement, pratiquer une activité physique. Le pharmacien d'officine doit savoir se positionner, en tant que professionnel de santé et spécialiste des médicaments, comme un acteur majeur de l'éducation thérapeutique du patient. Il doit s'assurer du bon usage de l'ensemble des dispositifs (médicamenteux, de contrôle), ainsi que de la bonne observance du patient. Plus globalement, il aidera le patient asthmatique à acquérir et à maintenir les compétences nécessaires pour gérer sa vie avec une maladie chronique.

3.6.7 Efficacité de *B. serrata* dans l'asthme

Dans la médecine traditionnelle ayurvédique, l'oléo-gommo-résine du *B. serrata* fut utilisé dans toute sorte de pathologies respiratoires (inhalation de vapeur, bains et massages pour traiter la toux, la bronchite et l'asthme).

L'asthme est une pathologie respiratoire dans laquelle les leucotriènes jouent un rôle prépondérant. En effet, ils induisent une bronchoconstriction, augmentent la sécrétion de mucus et l'œdème. Ils promeuvent l'infiltration des cellules pro-inflammatoires localement. Les études *in vitro* ont démontré une action directe sur la voie de la 5-leucoxygénase, qui aboutit à la formation des leucotriènes. De plus, les extraits alcooliques de *B. serrata* inhibent la voie TH1 et stimulent la production de cytokines de type TH2 ; et ils régulent les réponses vasculaires à l'inflammation. Cela laisse penser qu'un extrait de *B. serrata* pourrait s'avérer efficace dans le traitement de fond d'un terrain asthmatique.

En 1998, Gupta *et al.* ont conduit une étude en double aveugle *versus* placebo. Celle-ci a permis de montrer un effet intéressant d'un extrait de *B. serrata* (pas de précision quant au type d'extrait employé) sur des patients atteints d'asthme. L'étude incluait 44 adultes asthmatiques et durait 6 semaines. La dose administrée *per os* était de 300 mg d'extrait, 3 fois par jour. Dans le groupe qui a pris l'extrait de *B. serrata*, il a été constaté une diminution du nombre de crises d'asthme, avec une diminution de 70% de la dyspnée, une amélioration significative du VEMS, et du débit expiratoire maximal. Au niveau

biologique, la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) a diminué, de même que le taux d'éosinophiles dans le sang périphérique. [122]

En 2015, une équipe italienne a mené un essai sur des patients atteints d'asthme persistant léger à sévère. [70] Le but était de tester l'efficacité d'un extrait liposomal de *B. serrata* (Casperome®) vis-à-vis de l'asthme bronchique. Les 32 patients inclus dans l'étude étaient tous sous un traitement de fond à base d'une combinaison d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et d'un agoniste β_2-adrénergique d'action prolongée (BAAP). Dans cette étude multicentrique, les sujets ont été séparés en deux groupes parallèles et randomisés pour recevoir Casperome® à la dose de 500mg/jour ou un placebo, le tout pour une période de 4 semaines. Durant l'étude, les patients avaient la possibilité de réduire le nombre d'inhalations de leur traitement de fond habituel, selon leur propre perception de leur fonction respiratoire. Il leur a été demandé de suivre le nombre d'inhalations par jour et la survenue d'effets indésirables au quotidien. Au commencement de l'étude, tous les patients inhalaient 2 fois par jour le traitement de fond, soit 14 fois par semaine. Au fil des semaines, est apparue une différence significative du nombre d'inhalations du traitement de fond habituel entre les deux groupes, en faveur du groupe qui avait pris Casperome® 500 mg/jour (Figure 37).

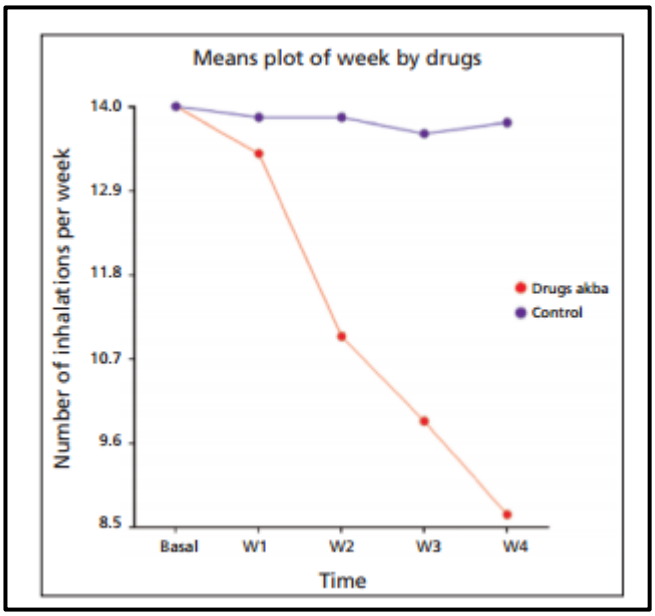


Figure 37 : Graphique représentant le nombre d'inhalations hebdomadaires au cours de l'étude, dans le groupe qui a utilisé Casperome® (en rouge) et dans le groupe témoin (en bleu) [70 – Figure 1 modifiée]

Concernant la sécurité d'emploi, le traitement a été bien toléré : il y a eu plus d'effets indésirables déclarés dans le groupe placebo que dans le groupe ayant pris l'extrait ; et tous ces effets indésirables étaient modérés et n'ont pas nécessité d'arrêt du traitement. Pour le groupe Casperome®, il s'agissait soit de céphalées soit d'insomnie.

Les études ont montré que l'administration concomitante des CSI et des BAAP a été associée à une augmentation du risque d'intubation et du nombre de décès. [123]
Cet essai tend à prouver que l'utilisation d'un extrait liposomal de *B. serrata* pourrait permettre de diminuer la fréquence de prise des combinaisons CSI+BAAP, exerçant ainsi un effet d'épargne de la drogue et améliorer la qualité de vie des patients. Des études complémentaires approfondies sont nécessaires, idéalement sur des échantillons plus importants, afin de limiter les biais au maximum et de renforcer leur validité scientifique, et sur une période d'exposition plus longue. Aussi, il aurait été intéressant de reconduire cette étude en comparant l'extrait liposomal Casperome® à un extrait standardisé non formulé afin de vérifier si la différence de biodisponibilité entre les deux extraits à prévoir avait une répercussion significative cliniquement sur l'épargne des médicaments broncho-inhalés.

Les acides boswelliques ont exercent un effet inhibiteur sélectif et non compétitif sur la 5-lypoxygénase, conduisant à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes. [66] Le montélukast (Singulair®), indiqué dans le traitement de fond de l'asthme bronchique, est quant à lui un médicament antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, indiqué dans le traitement de fond de l'asthme bronchique. Il n'y a pas de compétition ni d'effet agoniste ou antagoniste entre les deux substances. Ainsi, le montélukast et les acides boswelliques agissent de manière complémentaire sur l'inhibition de la voie des leucotriènes. L'utilisation de l'encens indien dans l'asthme en complément du montélukast pourrait permettre de diminuer les doses de médicament tout en préservant une activité anti-leucotriène. Il ne reste plus qu'à démontrer cela en clinique.

En pneumologie, un extrait de *B. serrata* pourrait s'avérer utile dans d'autres pathologies chroniques avec une composante inflammatoire, telle que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Tout comme dans l'asthme persistant, un traitement de fond broncho-inhalé est préconisé. Généralement, il s'agit d'un bronchodilatateur (action courte ou prolongée), les corticoïdes inhalés sont réservés pour les stades sévères à risque d'exacerbation, et ils sont dans ce cas utilisés en association avec un bronchodilatateur. Aucune étude ne traite du *B. serrata* dans la BPCO, mais pourtant celui-ci pourrait avoir un rôle bénéfique en permettant de diminuer la fréquence d'utilisation des corticoïdes inhalés.

3.7. Intérêts du *Boswellia serrata* en hépato-gastro-entérologie

3.7.1 Effet hypolipémiant des acides boswelliques chez l'animal

Diverses études ont été menées, sur différents modèles animaux (lapins, coqs, rats), afin d'évaluer l'effet du *B. serrata* sur les taux circulants de triglycérides et de cholestérol (total, LDL, HDL). Les animaux, dans chacune de ces études, ont été nourris avec des aliments athérogènes riches en cholestérol. Une augmentation du taux de HDL cholestérol a pu être quantifiée, ainsi qu'une réduction des taux de cholestérol total et de triglycérides. [9] [124]

Ces études n'ont pas dépassé le stade de l'expérimentation animale. Il est donc nécessaire d'approfondir les études cliniques avant de valider cette indication.

3.7.2 Effet anti-ulcérogène des acides boswelliques chez l'animal

Peu d'études acceptables parviennent à démontrer un effet anti-ulcérogène de l'encens indien. Ces études, de qualité médiocre d'un point de vue méthodologique et statistique ne dépassent pas le stade des essais sur l'animal. Le département de pharmacologie de l'Institut Indien de Médecine Intégrative (IIIM) a notamment conduit un certain nombre de ces essais. En 2008, ils publient les résultats de tests menés sur des rats, chez lesquels ont été induites des lésions ulcéreuses. Les acides boswelliques ont apporté significativement un effet anti-ulcérogène. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les acides boswelliques agissent à ce niveau par un mécanisme plus complexe que la seule inhibition des leucotriènes : ils pensent qu'ils agissent aussi en augmentant la résistance de la muqueuse gastrique et/ou en favorisant notamment la synthèse *in situ* de prostaglandines cytoprotectrices. D'autres études sont en cours pour approfondir les connaissances sur ce point. Il serait intéressant de faire pratiquer des expériences du même ordre par d'autres laboratoires (avec des extraits différents) pour conforter ces données. [125]

3.7.3 Evaluation du *B. serrata* chez des patients atteints de la maladie de Crohn

3.7.3.1. Généralités sur la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de cause inconnue qui peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais le plus souvent l'iléon, le côlon et l'anus. Elle fait partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques, et les localisations séparées par des zones saines. Elle s'accompagne de localisations extra-digestives (ostéo-articulaires, oculaires, cutanéo-muqueuses). La maladie évolue par poussées, avec des rémissions parfois incomplètes ; la guérison est rare. Son évolution au long cours est handicapante, et conduit généralement à un état d'anémie et de dénutrition sans prise en charge. Les principales complications sont les occlusions, les fistules, les abcès, les perforations, la colite aiguë, les hémorragies. Le risque de cancer colorectal est plus important que dans la population générale. [126]
Les études sur la physiopathologie de la maladie de Crohn démontrent une prédisposition génétique au regard de la mutation NOD2/CARD15. [127]

En France, la maladie de Crohn touche une personne sur mille environ. Elle survient à tout âge, avec une prédominance légèrement féminine. L'âge moyen au diagnostic se situe entre 20 et 30 ans. [128]

3.7.3.2. Diagnostic de la maladie de Crohn

Les signes digestifs sont la diarrhée, les douleurs abdominales, des manifestations anales et péri-anales (fissures, fistules, abcès), présence éventuelle d'une masse abdominale. Des signes généraux avec de la fièvre, une altération de l'état général et une perte de poids peuvent s'ajouter au tableau clinique. En plus de la clinique, le médecin s'appuie sur l'imagerie (radiographie, iléocoloscopie) et sur l'analyse histopathologique (biopsie) pour poser le diagnostic. La biopsie révèle une inflammation chronique focale associée à une irrégularité des cryptes, voire un granulome à cellules épithélioïdes géantes multinuclées, non caséifié. [126] [129]
Une fois le diagnostic posé, il convient de déterminer l'activité de la pathologie, et la localisation des lésions, afin d'adapter individuellement la prise en charge thérapeutique. Pour cela, il existe des scores qui évaluent les paramètres cliniques (*Crohn's Disease Activity Index*, Indice de Harvey-Bradshaw). Les paramètres biologiques (CRP ultrasensible) et les paramètres endoscopiques complètent cette évaluation.

3.7.3.3. Traitement de la maladie de Crohn

Le suivi du patient est mensuel jusqu'au contrôle de la pathologie, et semestriel (par un spécialiste en gastro-entérologie), une fois le contrôle atteint.
Les objectifs du traitement sont la rémission clinique et endoscopique, et la prévention des rechutes et complications, tout en maintenant la qualité de vie et en limitant la progression des lésions. Faute de traitement étiologique, la stratégie thérapeutique repose sur une corticothérapie en première intention, qui servira à la fois pour induire et maintenir la rémission (durée variable selon l'état clinique et nutritionnel du patient ; l'arrêt du traitement devra toujours être progressif).
Selon l'activité de la pathologie ainsi que la localisation des lésions, la corticothérapie proposée pourra être :

- Une corticothérapie topique, par voie rectale, généralement en lavement, adaptée à une forme rectale de maladie de Crohn, ou une atteinte isolée du côlon gauche (Betnesol®, Colofoam®).
- Une corticothérapie par voie orale du type budésonide sous la forme de microgranules gastro-résistantes d'action iléale prépondérante (Entocort® ou Mikicort®)
- Une corticothérapie systémique par voie orale (0,5 à 1 mg/kg/jour en prednisone ou équivalent, en suivant une décroissance selon les règles habituelles du traitement corticoïde).

En cas d'échec à la corticothérapie, ou en cas d'activité sévère de la pathologie, ou en cas de forme très étendue, il est possible de combiner corticothérapie systémique et azathioprine (Imurel®). En cas d'échec, il est possible d'instaurer un anti-TNFα [Infliximab (Remicade®) ou Adalimumab (Humira®), à préférer dans un premier temps selon la HAS ; Ustékinumab (Stelara®, inhibiteur d'IL-12 et IL-23) ou Védolizumab (Entyvio®, inhibiteur d'intégrine α4β7) en cas d'échec aux anti-TNFα]. [130-131]

La chirurgie peut s'avérer nécessaire en cas de sténose ou de fistule symptomatiques.
Un traitement symptomatique peut se révéler utile : de type ralentisseur du transit lorsque la diarrhée est trop importante ; ou à base de colestyramine (Questran®) lorsque les sels biliaires sont insuffisamment réabsorbés par l'iléon. L'arrêt du tabac est primordial : au-delà de son caractère d'inducteur enzymatique, le tabac aggrave la maladie. Enfin la correction de toute carence devra être réalisée (martiale, vitaminique telle que la vitamine B12 par syndrome de malabsorption).

3.7.3.4. Effets du *B. serrata* dans la maladie de Crohn

La recherche moderne, en se basant sur un usage traditionnel du *B. serrata*, a émis l'hypothèse qu'un extrait de sa résine pourrait diminuer l'inflammation de la paroi du tube digestif dans les MICI. Après avoir scientifiquement démontré un effet anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*, les essais anti-ulcérogènes chez l'animal - bien que peu encourageants - ont ouvert la voie à des essais cliniques sur des patients atteints de la maladie de Crohn. Il s'agit de populations de patients qui sont principalement traités par corticothérapie locale ou systémique, voire par des immunosuppresseurs ou des biothérapies. En cas d'efficacité démontrée, le *B. serrata* pourrait s'avérer utile pour faire une épargne vis-à-vis des corticoïdes ou des immunosuppresseurs.

Une étude a été menée dans 22 centres allemands, sur des patients atteints de la maladie de Crohn. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement à long terme avec un extrait de *B. serrata* (Boswelan®, PS0201Bo) pour maintenir la rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Cet essai randomisé a été conduit en double aveugle, *versus* placebo en parallèle. 108 patients en rémission clinique ont été inclus dans l'étude. Quotidiennement, et ce pendant 52 semaines, les patients devaient recevoir 2,4 g en 3 prises soit de l'extrait, soit du placebo. L'essai a été stoppé prématurément en raison d'une discrimination insuffisante entre l'extrait et le placebo. L'étude a confirmé la bonne tolérance de l'extrait de *B. serrata*, dans une prise à long terme par des patients atteints de la Maladie de Crohn. Toutefois, la supériorité par rapport au placebo dans la thérapie d'entretien de la rémission n'a pas pu être démontrée. Cette étude ne décrit pas le type d'extrait utilisé pour l'étude, ni si l'administration se faisait lors d'un repas riche en graisse. [71]

3.7.4 Evaluation du *B. serrata* chez des patients atteints de colite ulcéreuse

3.7.4.1. Généralités sur la colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse est aussi appelée rectocolite hémorragique (RCH). Au même titre que la Maladie de Crohn, il s'agit d'une MICI ; elle ne touche cependant que la partie distale du tube digestif (côlon et rectum). L'étiologie reste inconnue, bien qu'on sache qu'il existe une composante génétique et des facteurs environnementaux. Elle est classée parmi les maladies auto-immunes. La maladie évolue par poussées inflammatoires, accompagnées de symptômes digestifs : diarrhée chronique, douloureuse, glaireuse et sanglante, voire hémorragique en cas de poussée sévère. Les patients souffrent de brûlures rectales (ténesmes), de coliques expulsives et d'épreintes (faux besoins). Ces symptômes s'accompagnent généralement de fatigue chronique, parfois d'un amaigrissement et/ou d'une anémie. Des symptômes extra-digestifs peuvent survenir : manifestations rhumatismales, oculaires (uvéite, conjonctivite), cutanées et hépato-biliaires (cholangite sclérosante). Les poussées évoluent de manière imprévisible ; elles sont de durée variable, alternant le plus souvent avec des phases de rémission de quelques semaines à plusieurs années. La RCH ne se guérit pas à ce jour. Les complications principales sont la colite aiguë grave et le risque de cancérisation du côlon (suivi coloscopique). [132]

3.7.4.2. Diagnostic de la colite ulcéreuse

L'âge moyen du diagnostic est compris entre 30 à 40 ans. Les hommes et les femmes sont touchés dans les mêmes proportions. En France, l'incidence de la maladie est de 5 pour 100 000 habitants par an. Le diagnostic est évoqué à partir de la clinique et par rectosigmoïdoscopie, et confirmé par une biopsie une fois les autres causes possibles écartées (cancer digestif, cause infectieuse, Maladie de Crohn). [133]
Des scores établis sur les données cliniques et endoscopiques permettent de classer la maladie selon le stade et l'étendue (Classification de Montréal). [134]

3.7.4.3. Traitement de la colite ulcéreuse et suivi du patient

Les objectifs du traitement sont les mêmes que pour la maladie de Crohn. Une surveillance mensuelle clinico-biologique au long cours est nécessaire jusqu'au contrôle de la maladie (semestrielle puis annuelle par le spécialiste en gastroentérologie, une fois le contrôle atteint).

Le traitement repose tout d'abord sur la correction de toute carence qui se présenterait (martiale, vitaminique) et ce quelle que soit la thérapeutique employée en parallèle.
Le traitement initial repose sur des dérivés aminosalicylés :

- voie rectale : mésalazine en suppositoire (atteinte limitée au rectum) ou mésalazine sous forme de lavement (atteinte ne dépassant pas l'angle gauche) à la

dose d'1g/jour : Pentasa® (toutes formes), Fivasa® et Rowasa® (voie orale ou suppositoire).

- et/ou voie orale pour les formes étendues : mésalazine, olsalazine (Dipentum®), sulfasalazine (Salazopyrine®). La mésalazine (2g/jour) est à privilégier car elle comporte le meilleur rapport bénéfice-risque.

Ces molécules exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux salicylés. Ils ne sont efficaces que sur les poussées d'intensité légère à modérée.

En cas d'échec ou en cas de poussée sévère, la stratégie thérapeutique prévoit d'instaurer une corticothérapie orale (40 mg/jour de prednisolone *per os* ou 1 mg/kg dans les formes avec retentissement général) seule ou en association avec la mésalazine.

En cas d'échec à la corticothérapie, la stratégie thérapeutique prévoit l'instauration d'un traitement à base d'azathioprine (Imurel®), voire d'un anti-TNFα [infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) et golimumab (Simponi®) qui ont une AMM dans la RCH]. En cas d'échappement aux anti-TNFα, il est possible de recourir au védolizumab (ENTIVYO®, un anti-intégrine).
Enfin, le traitement chirurgical (colectomie totale +/- proctectomie) est le dernier recours, en cas de forme chronique très active prolongée.

Lorsque le patient entre en phase de rémission, il convient de poursuivre un traitement de maintien de la rémission. Celui-ci, selon le stade de la pathologie, sera un des traitements cités ci-dessus, hormis la corticothérapie par voie orale qui devra être arrêtée au plus tôt pour éviter tout risque de corticotolérance et corticodépendance.

En France, tout patient atteint d'une rectocolite hémorragique ou une Maladie de Crohn évolutive peut faire une demande d'exonération du ticket modérateur, et ce dans le cadre de l'ALD n°24.

3.7.4.4. Effets du *B. serrata* dans la colite ulcéreuse

Il a été suggéré que les leucotriènes joueraient un rôle important pour maintenir l'inflammation active dans la colite ulcéreuse. C'est pourquoi le *B. serrata* a été testé en étude clinique sur des patients atteints de colite ulcéreuse. Les patients sélectionnés étaient atteints d'une colite ulcéreuse de grade 2 ou de grade 3. L'extrait d'encens indien testé a été administré *per os* à la dose de 350 mg, 3 fois par jour pendant 6 semaines. Le produit a été testé *versus* la sulfasalazine, à la dose d'1 g, 3 fois par jour. Les paramètres histologiques (sur biopsie rectale), biologiques ainsi que l'aspect des selles ont été étudiés. Il en résulte que tous les paramètres ont été améliorés après le traitement à l'extrait de *B. serrata*, les résultats étant similaires par rapport au témoin : 82% de

rémission sous encens indien *versus* 75% de rémission sous sulfasalazine. Toutefois, la faiblesse méthodologique de l'essai ne permet pas de valider l'indication. [135]

En résumé, chez l'Homme, les données cliniques susceptibles de valider l'emploi du *B. serrata* dans la colite ulcéreuse ou encore la Maladie de Crohn sont très insuffisantes.

3.8 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en dermatologie

En se basant sur l'usage traditionnel, il est observé que les Chinois et les Indiens utilisèrent la résine de *B. serrata* pour soutenir la cicatrisation et la régénération du tissu cutané, notamment pour des plaies difficiles à refermer, avec souvent un contexte très inflammatoire ou infectieux. La recherche moderne s'est intéressée aux propriétés dermatologiques de la gomme-résine du *Boswellia serrata*, et plus globalement à l'ensemble des gommo-résines exsudées de *Boswellia spp.*

Le « photo-vieillissement » décrit l'effet sur la peau d'une exposition longue et chronique aux rayons UV. Les caractéristiques cliniques du photo-vieillissement sont : la perte de l'élasticité (déshydratation, perte des graisses cutanées), des troubles de la pigmentation, l'apparition de rides, de télangiectasies, de verrues séborrhéiques, de kératoses actiniques, etc.
Dans une étude publiée en 2010 (randomisée, en double aveugle, *versus* placebo, sur le demi-visage), l'effet du *B. serrata* sur le photo-vieillissement cutané du visage a été évalué. Pour cela, 15 volontaires de sexe féminin ont appliqué pendant 30 jours, sur la moitié de leur visage, une crème contenant 1% d'un extrait standardisé de *B. serrata* (5-Loxin®, standardisé à 50% d'acides boswelliques). Une amélioration significative de leur score sur l'échelle de Dover pour le photo-vieillissement, une diminution de la rugosité tactile et des ridules, une augmentation de l'élasticité de la peau, une diminution de l'excrétion du sébum, ainsi qu'une modification des paramètres échographiques ont été observés Le traitement fut bien toléré, sans manifestation d'effet indésirable.
Cet essai pilote semble indiquer que l'application topique d'acides boswelliques peut représenter une option de traitement approprié pour des caractéristiques sélectionnées du photo-vieillissement cutané. [136-137]

En 2014, Kim, C.T a démontré qu'une forme contenant de l'acide α-boswellique et/ou de l'acide β-boswellique pouvait présenter une activité inhibitrice sur des enzymes responsable de la synthèse de la mélanine. Un brevet a été déposé pour ces compositions d'acides boswelliques en raison de leurs actions utiles sur le blanchiment de la peau et dans la réduction des rides. [138]

Le produit breveté Bosexil® (laboratoire Indena) est un produit destiné à l'application cutanée, qui contient un extrait standardisé de *B. serrata* formulé avec de la lécithine de soja (forme liposomale).

Bosexil® a fait l'objet d'une étude *in vitro* par le laboratoire fabricant pour évaluer son efficacité dans la prévention des dommages de l'ADN en lien à l'exposition aux UV. Le produit a permis de réduire significativement la photodimérisation de la thymine induite par les rayons UV (marqueur de dommage de l'ADN). Cela a été vérifié cliniquement sur des volontaires sains, *versus* placebo. Il ressort de cette étude que le produit Bosexil® est à la fois un agent de prévention qui permet de rendre la peau moins sensible aux UV, et un agent apaisant après une irradiation UV (réduction de la rougeur, et récupération complète dans les 48 heures suivant l'irradiation, avec une différence significative par rapport au placebo). [139]

Bosexil® a été évalué par le laboratoire fabricant (Indena) chez le volontaire sain vis-à-vis de l'irritation cutanée mécanique de la peau, lors du test du stripping mécanique (induction d'un décollement progressif de la partie superficielle de l'épiderme ou *stratum corneum*, par appositions et arrachages successifs d'une bande adhésive sur une zone cutanée préalablement définie). Une différence significative a été mesurée en comparaison à une zone non traitée (30 min, 1 h et 2 h après traitement). [139]

Bosexil® a été étudié dans le traitement topique du psoriasis et de l'eczéma érythémateux chez 66 patients, en comparaison avec un traitement à base d'huile de graines de *Vaccinium myrtillus* et un placebo (étude conduite en double aveugle, sur 30 jours à raison de 2 applications par jour). Le traitement avec la formulation Bosexil®, en se localisant préférentiellement dans les structures protéiques de la couche cornée, a amélioré les desquamations (70%), les démangeaisons (60%) et l'érythème (50%) sans aucun cas d'aggravation. Les résultats ont été significativement identiques entre les deux substances végétales. Néanmoins, le faible échantillon de cette étude (10 patients par groupe) n'apporte pas un niveau de preuve élevé. [139-140]

Le laboratoire Indena qui a mis au point l'extrait liposomal Bosexil® destiné à l'application cutanée, recommande son utilisation en dilution dans une crème, pour un usage dermocosmétique, et à des teneurs comprises entre 0,5 et 2%. Il permet d'apaiser les irritations et rougeurs cutanées ; il permet également de lutter contre le photovieillissement cutané : à ce titre il pourrait être utilisé dans une crème à visée antiride, ou encore dans des produits après-soleil. [139]
L'extrait formulé de *B. serrata* n'a pas fait l'objet d'une étude complète vis-à-vis de la photoprotection solaire. D'une manière générale, les acides boswelliques isolés ou en mélange, ainsi que les multiples produits brevetés à base d'extrait de résine de *B. serrata* ne figurent pas sur la liste des 27 filtres (chimiques ou minéraux) inscrits à l'annexe VII de la XXVIème directive 2002/34, et qui permet d'apposer l'indice « Facteur de Protection Solaire » (FPS ou SPF) sur l'étiquetage ; et ne sont pas considérés comme des filtres de protection solaire. [141]

3.9 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en stomatologie

La résine de l'encens indien fut utilisée depuis l'Antiquité pour son pouvoir antimicrobien et anti-inflammatoire, pour toute sorte de problèmes d'ordre stomatologique et bucco-dentaire. En effet, elle fut longtemps mâchée pour garder une bonne haleine, appliquée localement sur des dents cariées ou des abcès de gencive pour calmer la douleur et l'inflammation.

La recherche moderne a étudié et quantifié l'effet antibactérien des principaux acides boswelliques, vis-à-vis des pathogènes de la cavité buccale. L'AKBA a montré un effet inhibiteur concentration-dépendante contre tous les pathogènes testés (concentrations minimales inhibitrices ou CMI comprises entre 2 et 4 µg/ml). Il a aussi empêché l'émergence de *Streptococcus mutans* et *Actinomyces viscosus*, et réduit les biofilms préformés par ces bactéries.

Au cours d'une autre étude, l'activité antimicrobienne des acides boswelliques a été étudiée vis-à-vis d'un groupe de pathogènes Gram+ et d'un groupe de pathogène Gram-. L'AKBA a manifesté le pouvoir antibactérien le plus puissant, mais avec un spectre d'action limité au groupe des bactéries Gram+. L'effet post-antibiotique (EPA) a été évalué meilleur pour l'AKBA que pour la ciprofloxacine vis-à-vis de *S. aureus*. Les valeurs ont été mesurées à la CMI (3,0 h *versus* 1,4 h pour la ciprofloxacine) et à deux fois la CMI (4,8 h *versus* 2,2 h pour la ciprofloxacine).

L'étude du pouvoir antibactérien de *B. serrata* ne semble pas avoir dépassé le stade de l'expérimentation *in vitro*. Toutefois, il serait très intéressant de conduire une telle étude sur des volontaires sains. Si les essais sur l'humain s'avéraient probants, alors la résine de *B. serrata* apparaitrait comme un bon candidat pour la réalisation d'une solution pour bain de bouche, dans le cadre du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire (pourquoi pas sous la forme d'un extrait hydro-alcoolique comme une teinture-mère, à diluer dans un godet d'eau tiède) ou dans le cadre d'une antisepsie péri-opératoire (en favorisant les formes sans alcool pour éviter les saignements post-opératoires, on pourrait alors suggérer l'application locale d'une pâte ou d'une solution titrée en acide boswellique). [142-143]

3.10 - Intérêt de la résine du *B. serrata* chez l'Homme en cancérologie

L'augmentation de la recherche sur les plantes médicinales traditionnelles et leurs phytoconstituants a reconnu leur utilité en tant qu'adjuvant complémentaire à la chimiothérapie dans divers types de cancers. Dans ce contexte, l'oléo-gommo-résine de *B. serrata* a été étudiée.

3.10.1. *In vitro*

Magesh et *al.* ont démontré, en 2008, que l'extrait alcoolique de *B. serrata* possède une action antimutagène, vis-à-vis de certains agents pro-mutagènes (4-nitroquinoline 1-

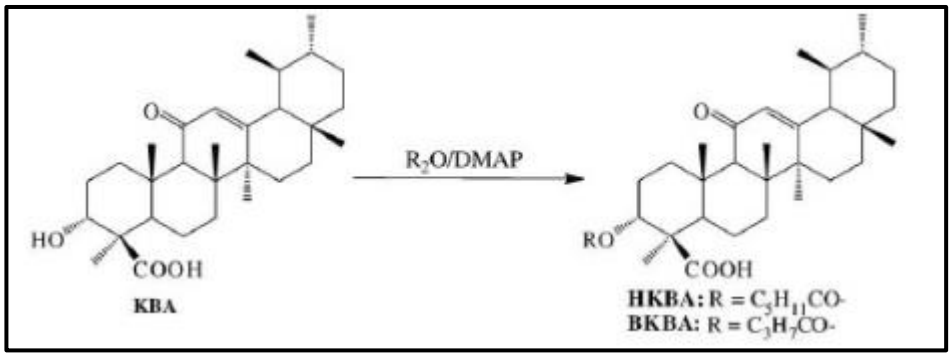
oxyde, azoture de sodium, 2-aminofluorène). Cet effet serait lié aux triterpénoïdes, selon les auteurs, qui apporteraient probablement un effet antioxydant et anti-radicalaire expliquant cette propriété. Cette hypothèse reste bien sûr à confirmer expérimentalement. [144]
Les acides boswelliques présentent des activités antitumorale, cytotoxique, anti-angiogénique et antiproliférative qui ont été observées *in vitro* sur différents modèles cellulaires (cellules de cancer colorectal du type HT-29, cellules de cancer du sein triple négatif du type MDA-MB-231).
Ils sont capables d'inhiber les topoisomérases humaines de type 1 et de type 2 de certaines lignées cellulaires malignes, inhibant ainsi la croissance tumorale. [145-147]

L'étude publiée en 2009 par Pang. X. *et al*. a permis de démontrer l'effet de l'AKBA en tant qu'agent anti-angiogénique puissant. *In vitro*, l'AKBA a supprimé l'activation déclenchée par le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dans des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVECs) ; il a aussi inhibé l'activité kinase du récepteur de type 2 au VEGF ou VEGFR2 (CI_{50}=1,68µM). L'AKBA a inhibé l'ensemble de la cascade de signalisation cellulaire en aval du VEGFR2, y compris la voie AKT/mTOR/S6K responsable en partie de la prolifération et de la survie cellulaire et le complexe Src-FAK intervenant dans la migration cellulaire. [148]

De plus, les acides boswelliques sont de puissants inducteurs de l'apoptose, cela a été démontré *in vitro* sur de multiples types de cellules cancéreuses (LNCaP et PC-3 notamment, qui sont des lignées cancéreuses prostatiques humaines). Ces résultats ont été corrélés puis démontrés par l'activation par l'AKBA et le KBA de la voie de la caspase 3 (ainsi que celle des caspases 8 et 9), ce qui a conduit à l'inactivation de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) par clivage et donc à l'apoptose. [149-151]

Les acides tirucalliques et leurs dérivés acétoxy- (acide 3-α-acétoxy-tirucallique et acide -3-β-acétoxy-tirucallique) inhibent puissamment la prolifération cellulaire (voie AKT) et induisent l'apoptose dans les tumeurs. [152]

Des dérivés hémi-synthétiques des acides boswelliques (Figure 38) ont aussi été testés *in vitro* révélant là-aussi des activités intéressantes : l'acide hexanoyloxy-11-céto-β-boswellique (HKBA) est capable d'inhiber les topoisomérases de types 1 et 2 humaines ; l'acide butyryl-11-céto-β-boswellique (BKBA) inhibe quant à lui des protéines clés comme le NFκB (facteur de transcription de l'immunité et de la réponse au stress cellulaire) ou encore des STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription,* impliquées dans la croissance, différenciation, survie, apoptose des cellules). [153-155]



Légende : KBA= Acide 11-céto-β-boswellique; HKBA= Acide hexanoyloxy-11-céto-β-boswellique; BKBA= Acide butyryl-11-céto-β-boswellique; DMAP= diméthyl-amino-pyridine

Figure 38 : Synthèse de HKBA et de BKBA à partir de KBA [155 – schéma 1 modifié]

3.10.2. Chez l'animal

Lors de l'étude de la cytotoxicité du *B. serrata in vitro* et *in vivo*, il apparaît que l'acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique (AKBA) est la molécule la plus prometteuse. [156]

Un extrait alcoolique de *B. serrata* a permis d'inhiber la croissance tumorale sur certains types de cancers greffés chez des souris. Ces études ont mis en avant une action sur la prolifération et la croissance cellulaire.

Cependant, au cours des expérimentations animales, les médicaments anticancéreux standards d'origine végétale possèdent un effet inhibiteur de croissance tumorale plus fort que les acides boswelliques. Ainsi, l'effet antiprolifératif reste limité chez l'animal. [157]

Toutefois, *in vivo*, l'AKBA est capable d'inhiber fortement l'angiogenèse tumorale. Il a supprimé la croissance tumorale chez des souris xénogreffées de tumeurs prostatiques humaines. Le traitement reposait sur une administration de 10 mg/kg d'AKBA, une fois que les tumeurs avaient atteint une taille de 100 mm. Le mécanisme repose essentiellement sur l'inhibition de l'angiogenèse induite par les voies de signalisation en aval du VEGFR2 (Figure 35). En cela, l'AKBA exerce une action à un stade plus précoce du développement d'un cancer, que les agents cytotoxiques conventionnels de chimiothérapie. [148]

Des rates xénogreffées d'un gliome ont été traitées avec un extrait alcoolique de *B. serrata* à différents dosages, *versus* témoin négatif. Pour la dose la plus élevée (3 fois 240mg/kg/jour), la durée de vie a pu être doublée par rapport au groupe témoin. Dans une autre expérience, similaire, les animaux furent cette fois sacrifiés au bout de 14 jours

pour en étudier le cerveau. Pour le groupe qui a reçu le plus fort dosage (3 fois 240 mg/kg/jour) le volume tumoral avait significativement diminué par rapport au groupe qui avait reçu un faible dosage, et le nombre de cellules tumorales apoptotiques était significativement plus élevé, en faveur du groupe fortement traité. [48] [158]

3.10.3. Chez l'Homme

La résine de *B. serrata* a été évaluée dans certains types de cancers chez l'Homme, notamment dans le cadre de tumeurs cérébrales (effet préalablement démontré chez la souris).
La croissance tumorale peut produire une accumulation anormale de liquide entre les cellules du cerveau, ce qui entraîne un gonflement des tissus autour de la tumeur. Ce signe est appelé œdème péritumoral. Le gonflement provoque une augmentation de la pression intracrânienne, entraînant la compression de différentes parties du cerveau, et causant des symptômes (convulsions, etc.) voire des dommages aux tissus cérébraux. L'œdème cérébral est une urgence thérapeutique. Les glucocorticoïdes (dexaméthasone) sont généralement administrés dans ce cas, pour faire baisser l'œdème cérébral ; il présente un large éventail d'effets indésirables. L'extrait de résine de *B. serrata* pourrait présenter un avantage important, car il pourrait offrir un meilleur profil d'innocuité que les glucocorticoïdes.
Dans ce contexte, l'extrait de *B. serrata* a reçu en 2002 la désignation de médicament orphelin pour l'indication orpheline « traitement de l'œdème tumoral dû à des tumeurs cérébrales » (n° EU/3/02/117). La demande avait été présentée par le promoteur Pharmasan GmbH (Allemagne), à l'origine du produit H15, alors que les essais étaient en cours sur des patients atteints d'œdèmes péritumoraux dérivés de tumeurs cérébrales. [159]

Une étude publiée par Winking, M. *et al.* a conclu qu'un extrait de *B. serrata* (titré à 60% d'acides boswelliques totaux) agissait positivement en réduisant l'œdème cérébral péritumoral accompagnant les gliomes, à une dose maximale de 3 fois 1200 mg par jour. L'état clinique des patients s'est légèrement amélioré. Cet essai ne réunissait qu'un faible échantillon (12 patients), le niveau de preuve apporté par cette étude reste tout relatif. [160]

Les patients irradiés pour des tumeurs cérébrales souffrent souvent d'œdème cérébral, et sont dans ce cas traités avec de la dexaméthasone.
Une étude pilote publiée en 2011 (randomisée, en double aveugle, *versus* placebo) a révélé que *B. serrata* pourrait s'avérer efficace pour réduire l'œdème cérébral consécutif à une radiothérapie. [32]
44 patients atteints de tumeurs cérébrales malignes primaires ou secondaires ont été assignés au hasard à un traitement par radiothérapie plus une prise quotidienne soit d'un extrait alcoolique de *B. serrata* (H15), soit d'un placebo. L'administration quotidienne par voie orale était de 3 fois 4 gélules de 350 mg, soit 4200 mg/jour de l'extrait H15 ou du

placebo. L'étude a duré 4 semaines. Une réduction significative de l'œdème cérébral [baisse de plus de 75%, mesurée *via* imagerie par résonance magnétique ou IRM (Figure 39)] a été constaté chez 60% des patients dans le groupe ayant pris l'extrait H15, *versus* 26% dans le groupe placebo. Hormis 6 déclarations de troubles légers au niveau gastro-intestinal, les patients ayant pris l'extrait H15 n'ont pas déclaré d'effets indésirables graves. La qualité de vie des patients et leur fonction cognitive n'ont pas été significativement améliorées au cours de cette étude. Les patients recevant l'extrait de *B. serrata* ont montré une meilleure réponse tumorale à la radiothérapie, mais on ignore encore par quel biais. Il pourrait s'agir d'un effet cytotoxique ou même d'un effet radiosensibilisant de l'extrait. Cela reste à démontrer. [161]
D'autres études de plus grande ampleur sont nécessaires pour valider ces données, mais l'extrait de *B. serrata* pourrait permettre d'épargner une partie des doses de dexaméthasone administrées aux patients présentant un œdème cérébral consécutif à la radiothérapie.

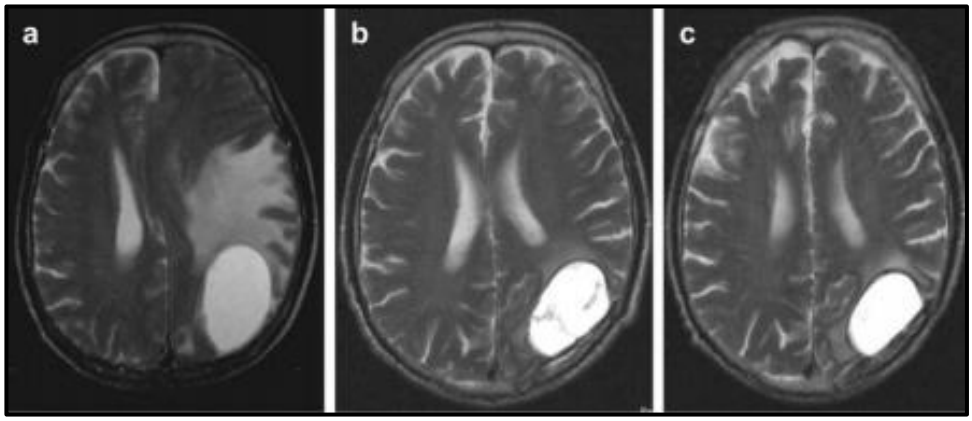


Figure 39 : images de résonance magnétique (T2 pondéré) d'un patient du groupe ayant reçu l'extrait de *B. serrata*, avec métastase cérébrale d'un adénocarcinome du poumon : (a) au départ, (b) après la radiothérapie et (c) au suivi, 4 semaines après la radiothérapie. [161- Figure 1 modifiée]

L'ensemble des essais *in vitro* et *in vivo* conduits sur le *B. serrata* en cancérologie ont permis de poser des bases fondamentales nécessaires à la compréhension des mécanismes pharmacologiques d'action des composants d'intérêt de la gomme-résine. Ces résultats plutôt encourageants ont permis de lancer des études pilotes chez l'humain. Celles-ci viennent conforter les travaux préliminaires. Néanmoins, il n'est pas possible tirer de ces études un usage thérapeutique contre le cancer dans l'immédiat. Des études de phase III approfondies sont nécessaires.

D'autre part, la tolérance globale du produit étant excellente, il serait donc possible d'augmenter les doses administrées lors des prochains essais et la concentration des extraits (pour permettre de diminuer le nombre d'unités administrées chaque jour). Les formes liposomales de *B. serrata* ont été très peu employées en cancérologie. Or, cette formulation lipidique permet d'améliorer considérablement l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques (notamment la C_{max} et la diffusion tissulaire, y compris au-delà de la

barrière hémato-encéphalique). De meilleurs résultats avec ce type de formulation seraient donc possible. Lors de l'administration *per os* des acides boswelliques, la gestion de la nutrition des patients apparaît tout aussi importante que le choix du type d'extrait (absorption de gras au moment de l'administration).

Une forme nanoparticulaire injectable de *B. serrata* pourrait être une alternative des plus intéressantes dans ce type de cancer, où la diffusion cérébrale devrait être optimale. Mais ce type de produit n'a été testé que chez l'animal, et il manque encore un certain nombre de données à collecter et de paramètres à vérifier avant de pouvoir tester ce produit sur l'homme.

Enfin, l'extrait de *B. serrata* a été testé sur un faible nombre de cancers. Or, les mécanismes pharmacologiques d'action qui ont été démontrés *in vitro* et *in vivo* permettraient, en théorie, de cibler un nombre bien plus large de cancers.

3.11 - Intérêt de la résine de *B. serrata* en neurologie

3.11.1. *In vitro*

Un extrait hydro-alcoolique de résine de *B. serrata* (titré à 9,2% d'AKBA) et l'AKBA isolé ont été testés comparativement à un témoin négatif sur des modèles d'ischémie induite sur des cultures de cellules neuronales (privation de glucose, d'oxygène et de sérum). La viabilité des cellules neuronales a été augmentée de manière concentration-dépendante avec l'extrait de *B. serrata* comme avec l'AKBA. Cet effet neuroprotecteur vis-à-vis de l'ischémie neuronale serait médié par l'atténuation du stress oxydatif. [162]

En 2016, Ding et collaborateurs ont étudié l'effet neuroprotecteur d'une solution méthanolique d'AKBA chargée sur des nanoparticules d'O-carboxyméthylchitosane (< 200 nm), à partir d'un modèle *in vitro* de cellules neuronales privées d'oxygène et de glucose. Cet effet de neuroprotection a été comparé à celui de l'AKBA non formulé. L'AKBA chargé sur des nanoparticules (AKBA-NPs) a été plus efficace pour améliorer la survie des cellules neuronales, ainsi que pour réduire la libération de lactate déshydrogénase (LDH) dans ce modèle *in vitro* d'ischémie/reperfusion, suggérant un meilleur effet neuroprotecteur. [64]

3.11.2. Chez l'animal

Dans la seconde partie de l'étude [64] la comparaison entre les effets neuroprotecteurs de l'AKBA non formulé et de l'AKBA chargé sur nanoparticules d'O-carboxyméthylchitosane (AKBA-NPs) a été réalisée *in vivo*, sur des rats avec une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (modèle animal représentant bien l'ischémie cérébrale). Les extraits ont été administrés par injection intraveineuse. L'AKBA-NPs a réduit plus

efficacement le volume de l'infarctus. L'AKBA-NPs (plus que l'AKBA) avait augmenté les taux de glutathion peroxydase (Gpx) et de superoxyde dismutase (SOD), qui piègent les radicaux libres et protègent le cerveau contre les lésions ischémiques et le stress oxydatif. Il est donc possible que l'effet neuroprotecteur observé pour l'AKBA-NPs (et pour l'AKBA) provienne de l'amélioration de l'action des antioxydants endogènes.
Aussi L'AKBA-NPs a été plus efficace pour stimuler des acteurs clé de la défense contre l'ischémie (le facteur de transcription Nrf2 qui contrôle l'expression de gènes antioxydants : l'hème oxydase-1 ou OH-1 qui génère des produits cytoprotecteurs en dégradant l'hème) ; il a aussi été plus efficace pour inhiber l'activité du NFκB et de la 5-LOX. [64]
Ainsi, l'AKBA serait capable d'exercer une action neuroprotectrice sur un modèle d'ischémie provoquée chez l'animal, en minimisant le stress oxydatif d'une part, et en exerçant une action anti-inflammatoire d'autre part.

Ces expérimentations n'ont pas dépassé le stade de l'animal ; il est encore bien trop tôt pour affirmer que le *B. serrata* pourrait avoir un rôle protecteur dans l'AVC ischémique chez l'Homme. Prochainement, il serait intéressant d'élargir ce type d'étude à l'ensemble des composés présents dans la résine du *B. serrata* afin de vérifier si cette propriété neuroprotectrice vis-à-vis de l'ischémie est commune à l'ensemble des acides boswelliques.

3.11.3. Chez l'Homme

Dans le cadre de la neuroprotection, les chercheurs cliniciens se sont intéressés à l'effet que pouvait avoir un extrait de *B. serrata* sur des patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP), présentant des troubles cognitifs. La SEP est aujourd'hui considérée comme une maladie auto-immune : le système immunitaire attaque la gaine de myéline qui entoure les neurones du système nerveux central. Cette pathologie a une origine multifactorielle (cause polygénique, associée à des facteurs exogènes dépendants de l'environnement). La maladie évolue généralement par poussées (forme rémittente) qui peuvent réunir des signes généraux (fatigue, anxiété, trouble de la concentration), des troubles moteurs (trouble de l'équilibre de la marche, faiblesse musculaire, trouble de la coordination des mouvements), des troubles sensitifs (paresthésie, brûlures, douleurs), des troubles génito-urinaires (fuites ou rétention urinaire, troubles sexuels), des troubles oculaires (baisse de l'acuité visuelle, névrite). Dans les formes les moins sévères, il peut y avoir une récupération complète de l'état neurologique de base après une poussée. Dans les autres cas, le patient pourra présenter des séquelles neurologiques plus ou moins importantes.
La stratégie thérapeutique prévoit un traitement de fond (généralement à base d'un médicament immunomodulateur) pour diminuer la fréquence de survenue des poussées (il existe un large éventail de molécules ; le choix sera fait selon le type de SEP, l'état du patient, le terrain du patient, et selon ses préférences personnelles). À ce traitement, le

neurologue peut associer des traitements symptomatiques de la SEP. En cas de poussée, la médecine prévoit généralement un bolus de glucocorticoïdes pour stopper rapidement la poussée inflammatoire.

Le processus pathologique de la SEP occasionne la perte de la gaine de myéline des fibres nerveuses. Les impulsions électriques le long des nerfs ne peuvent plus voyager vite ou de façon fiable. Les experts pensent aujourd'hui que cette réduction de la vitesse de traitement de l'information est la véritable cause de tous les troubles cognitifs dans la SEP. La déficience cognitive légère est assez fréquente dans la sclérose en plaques (SEP) et peut être présente à tous les stades de la maladie. Elle peut affecter la mémoire, l'attention et la concentration, le traitement de l'information, la fluidité verbale, les fonctions visuo-spatiales, ou des fonctions exécutives telles que la planification et la fixation de priorités. Ces troubles cognitifs peuvent affecter la vie des patients atteints de SEP au-delà des contraintes causées par le handicap physique.

Il n'existe pas de traitement efficace approuvé pour le traitement des troubles cognitifs chez les patients atteints de SEP. Le donépézil [7] ne montre pas d'effet significatif sur les études les plus récentes. Dans une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle sur 24 semaines, 120 participants ont été inscrits et répartis au hasard entre le donépézil (10 mg/jour) et le placebo pour traiter les troubles de la mémoire. Aucun effet significatif du traitement n'a été observé entre les groupes sur les résultats primaires de la mémoire ou sur les résultats cognitifs secondaires. Une tendance a été notée pour l'impression de changement de mémoire du clinicien en faveur du donépézil (37,7 %) par rapport au placebo (23,7 %) (p = 0,097). [163-164].
La mémantine [8] quant à elle ne révèle pas de différence significative *versus* placebo. [165-166]. Dans un essai pilote conduit sur un an en double aveugle, randomisé, l'effet de la mémantine a été comparé à un placebo, chez 60 patients atteints de SEP et présentant des troubles cognitifs. L'essai a été stoppé avant la fin de l'étude en raison d'une forte aggravation des symptômes neurologiques de la SEP détériorant leur qualité de vie, dans le groupe ayant reçu la mémantine à la dose de 30 mg/jour. [165] Dans un essai clinique conduit pendant 12 semaines sur des sujet atteints de SEP et présentant des troubles cognitifs, l'effet de la mémantine (10 mg 2 fois par jour)a été comparé à un placebo (essai randomisé, en double aveugle). Concernant les tests cognitifs entrepris (PASAT, CVLT-II), aucune différence significative ne fut relevée entre les deux groupes. Les sujets ayant reçu la mémantine ont présenté plus de fatigue et d'effets indésirables neurologiques. [166]

Il a été démontré que le *B. serrata* a des propriétés anti-inflammatoires et qu'il exerce une activité neuroprotectrice. Au cours d'une étude publiée en 2016 par Majdinasab *et al*.

[7] Le donépézil est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase (indiqué dans les formes légères de la maladie d'Alzheimer)
[8] La mémantine bloque le récepteur au glutamate (indiquée dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer)

[167] (en double aveugle, randomisée, *versus* placebo), l'effet d'un extrait éthanolique (900mg/ jour en deux prises *per os* pendant 2 mois) de gomme-résine de *B. serrata* a été évalué sur 60 patients atteints de sclérose en plaque récurrente-rémittente (SEP-RR) [9], qui présentaient des plaintes subjectives de déclin cognitif. Cette étude s'est focalisée uniquement sur l'amélioration de la fonction cognitive des patients. En pratique, une batterie de tests neuropsychologiques a été effectuée au début et à la fin de l'étude (évaluation minimale de la fonction cognitive dans la SEP ou MACFIMS). Seuls deux tests parmi les sept réalisés [168] ont révélé une amélioration significative des patients traités par l'extrait de *B. serrata* : le test de la mémoire épisodique visuo-spatiale (BVMT-R) et le test de la mémoire épisodique verbale (CVLT-II). Les autres tests n'ont pas montré de différence significative avec le placebo [tests de : l'attention (SDMT), la mémoire de travail (PASAT), les fonctions exécutives (tri D-KEFS), le langage (COWA), le traitement spatial de l'information (JOL)]. [167]

Les essais cliniques pilotes dans le domaine de la neuroprotection et de la sclérose en plaques ont été essentiellement focalisés sur l'évaluation de l'amélioration des fonctions cognitives. Les preuves apportées ne sont pas suffisantes pour donner une indication dans la neuroprotection ; d'autres études de plus grande ampleur doivent être menées. Il serait intéressant d'étudier l'effet d'un extrait de *B. serrata* à haute dose sur la neuro-inflammation, *in situ* chez l'humain, en visualisant l'évolution au cours du temps (sur plusieurs mois) de celle-ci par une imagerie du tissu cérébral (IRM). Un tel essai pourrait être réalisé sur des patients atteints de la sclérose en plaques, mais aussi sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou encore sur la maladie de Parkinson. Les fonctions cognitives et les fonctions neuro-motrices devraient être évaluées en parallèle de l'imagerie.

3.12 - Données sur l'huile essentielle de *B. serrata*

Les huiles essentielles présentent une composition chimique complexe et variable. La plupart des études pharmacologiques en lien avec les huiles essentielles sont réalisées sur les constituants principaux isolés de ces dernières : ces essais permettent de mieux comprendre le rapport qui existe entre la(les) activité(s) d'une huile essentielle et ses constituants chimiques. Toutefois, l'activité globale d'une huile essentielle est bien plus complexe. Elle ne dépend pas uniquement de l'action isolée de ses constituants, mais elle résulte aussi d'une synergie entre plusieurs constituants (de même classe chimique, ou de classes différentes). Ainsi, la synergie se traduit par un effet global supérieur à la somme attendue des effets des constituants isolés, résultant d'une coopération entre plusieurs molécules. Les expérimentations conduites sur les essences volatiles et leurs

[9] La forme récurrente-rémittente est la forme la moins grave de SEP, qui se traduit par des poussées plus ou moins espacées dans le temps à la suite desquelles on observe une récupération quasiment complète de l'état neurologique de base (ou présence de séquelles généralement minimes). La fréquence des poussées est variable selon l'âge du patient et l'âge de la maladie.

constituants isolés ne dépassent que rarement le stade *in vitro* et la compréhension de la relation structure-activité-toxicité n'en est qu'à un stade de recherche.

3.12.1. Propriétés au regard des constituants de l'huile essentielle

Les constituants majoritaires de l'huile essentielle (HE) d'encens indien sont des carbures monoterpéniques : (+)-α-thujène, α-pinène, sabinène, p-cymène essentiellement, mais aussi d-limonène, δ-3-carène, α-phellandrène ou encore myrcène (Figure 40). [3-4] [8]

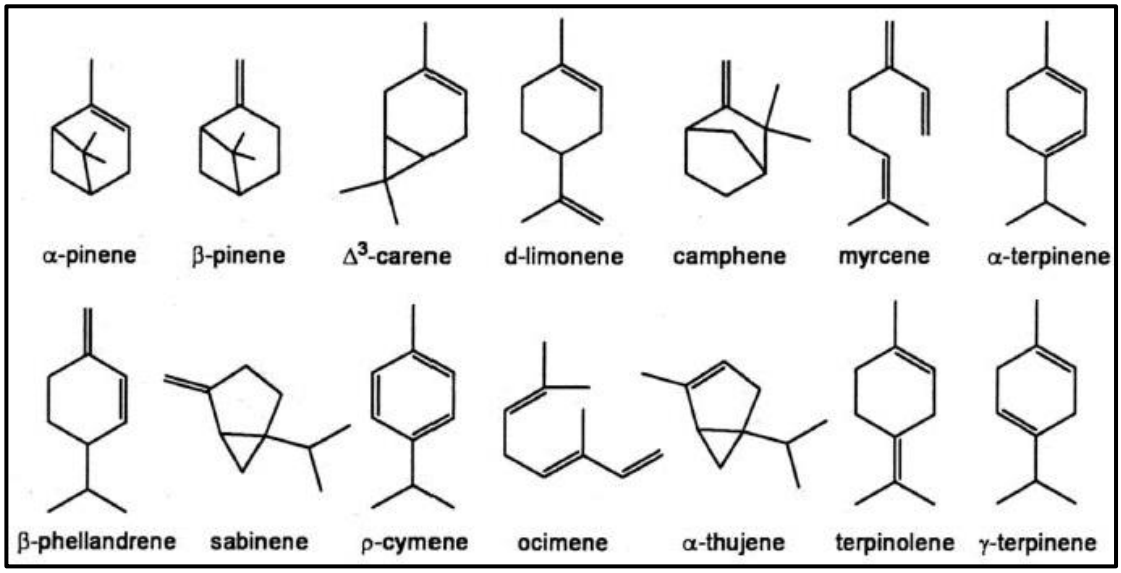


Figure 40 : Les principaux carbures monoterpéniques présents dans l'HE de *B. serrata*

Une grande majorité de ces carbures monoterpéniques présentent un caractère anti-infectieux plus ou moins marqué, au regard des différents micro-organismes testés *in vitro*.

L'activité anti-infectieuse des HE et de leurs constituants isolés est sans doute la propriété la mieux étudiée par la recherche moderne. Face à l'émergence de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques conventionnels et la difficulté d'élaborer de nouvelles molécules actives, la recherche moderne s'est tournée vers l'étude des substances naturelles anti-infectieuses. Les HE sont des combinaisons de molécules, dont certaines sont hautement anti-infectieuses. Ainsi, la multiplicité des molécules anti-infectieuses est une barrière à l'émergence de populations résistantes. Une HE peut avoir un caractère bactéricide, virucide, fongicide ou encore parasiticide. Ce pouvoir anti-infectieux est proportionnel à la liposolubilité des HE : il débute par la traversée des membranes cellulaires, et se traduit par une perturbation de l'équilibre ionique et du métabolisme cellulaire des pathogènes. Un effet sur le développement et la croissance des pathogènes a pu être démontré. En diffusion, une HE anti-infectieuse peut exercer une activité

antiseptique atmosphérique (par limitation de la prolifération des germes dans l'atmosphère). [169]

Les carbures monoterpéniques présents dans l'HE de l'oléo-gommo-résine de *B. serrata* lui procurent un pouvoir antifongique marqué, testé notamment sur *Candida albicans*, et *Dermatophytes spp*. La combinaison d'une HE de *B. serrata* avec des dérivés azolés antifongiques a montré une activité synergique significative contre une souche de *Candida albicans* résistante aux azolés. Les composés isolés les plus antifongiques au sein de la substance sont l'α-pinène, le limonène, l'α-thujène, le sabinène, et l'α-phellandrène. [170]

Les carbures monoterpéniques sont d'excellents antiseptiques atmosphériques, en diffusion. Parmi les plus efficaces se retrouvent l'α-pinène, le β-pinène, le p-cymène, le myrcène, le γ-terpinène, l'α-terpinéol et le limonène. Une activité bactéricide de contact a été démontrée pour les composés isolés les plus étudiés. L'α-pinène exerce une activité bactéricide *in vitro* sur *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis.* [169] Le pouvoir virucide de l'HE de *B. serrata* ne semble pas avoir été étudié. L'α-pinène, le β-pinène et le β-ocimène ont montré une action virucide sur l'*Herpès simplex virus* de type 1 (HSV-I), seuls ou en association au 1,8-cinéole.

Les carbures monoterpéniques sont immunostimulants. Des cellules exposées à des HE riches en carbures monoterpéniques deviennent plus résistantes vis-à-vis d'infections virales ultérieures. [169]

Au niveau respiratoire, les carbures monoterpéniques sont expectorants et permettent de réguler l'hypersécrétion bronchique. Plus généralement, ils exercent une action stimulante au niveau des glandes à mucines et sont des décongestionnants respiratoires.

Par ailleurs, les carbures monoterpéniques exercent pour une grande majorité une action aquarétique, c'est-à-dire qu'ils augmentent le volume d'eau éliminé dans les urines. En parallèle, ces substances exercent une action sur la circulation sanguine et lymphatique, en facilitant le drainage du réseau veino-lymphatique. Ils exercent par ce mécanisme une action anti-œdémateuse. Parmi cette classe chimique, la molécule de loin la plus étudiée qui exerce le plus activement un effet aquarétique et anti-œdémateux est l'α-pinène.

La plupart des carbures monoterpéniques exercent une action stimulante au niveau cortico-surrénalien (action *cortison-like*)
Certains carbures monoterpéniques isolés présents dans l'HE de *B. serrata* ont montré des activités singulières [169] [171] :

- le *p*-cymène est antalgique cutané par action rubéfiante cutanée
- le limonène est cholagogue et activateur de la motilité gastrique
- l'α-thujène, le sabinène, et le limonène sont des stimulants du système nerveux central (hypophyse ou bulbe rachidien).

- le β-myrcène est inhibiteur spécifique de la tyrosinase (effet contre la formation des taches brunes dues au photovieillissement cutané)
- l'α-thujène et le sabinène (bicycliques) sont des fluidifiants sanguins.

Il est retrouvé en faibles proportions des alcools monoterpéniques tels que le linalol (1 à 1,5%), le thujanol-4 (cis- et trans-) ou le sabinol (cis- et trans-). Le linalol est spasmolytique, anesthésiant local (activité antinociceptive), anticonvulsivant, dépresseur du SNC et parasiticide. Le linalol va venir renforcer l'action des autres constituants dans le cadre de la relaxation (effet synergique avec les carbures sesquiterpéniques). Les alcools monoterpéniques sont également des anti-infectieux mineurs (antiviraux et antibactériens essentiellement), qui viennent renforcer l'action des carbures monoterpéniques. [169]

Les carbures sesquiterpènes sont présents en relativement faibles proportions. Parmi eux, certains sont assez originaux et peu représentés en aromathérapie (β-bourbonène,). Bien qu'en faible proportion dans l'HE de *B. serrata,* comparativement aux autres HE issues d'encens, les carbures sesquiterpéniques ont démontré une activité anti-inflammatoire marquée. Des essais *in vitro* et *in vivo* sur l'animal ont permis de démontrer un blocage de la synthèse des leucotriènes par inhibition de la 5-LOX (testé sur des modèles animaux d'arthrite induite) ainsi qu'une diminution de la perméabilité capillaire induite par l'histamine. D'autre part, une action anti-inflammatoire puissante a été démontrée sur les muqueuses buccales. [171]
Les carbures sesquiterpéniques sont caractérisés par leur effet cicatrisant et régénérant cutané (démontré *in vitro* principalement).
Aussi, ils exercent une activité spasmolytique et une activité calmante du système nerveux central.
Enfin, les carbures sesquiterpéniques présentent d'autres activités (anti-infectieux mineurs, décongestionnants veino-lymphatiques), et à ce titre ils viennent renforcer l'effet plus marqué des carbures monoterpéniques (α-thujène, sabinène, α-pinène).

Une faible proportion de diterpènes (cembrène, cembrénol, …) est retrouvée dans l'HE d'encens indien. Ils viennent renforcer l'action anti-infectieuse et anti-inflammatoire des autres composés. Certains alcools diterpéniques présentent une action hormono-mimétique (c'est le cas du sclaréol dans l'HE de *Salvia sclarea* L, vis-à-vis des récepteurs aux œstrogènes.). Cet effet n'a jamais été étudié pour l'HE d'encens indien, et bien que les diterpènes soient peu présents dans cette huile volatile, la prudence est requise quant à son emploi chez des personnes ayant des antécédents de cancer hormono-dépendant (la stimulation des récepteurs hormonaux est possible pour des doses très faibles).

Enfin, une petite quantité de méthylchavicol ou estragole (2 à 5%), qui est un méthyl-éther est présente. C'est un puissant spasmolytique, un bon relaxant et un bon antalgique (rhumatisme, douleur articulaire, élongation musculaire). Dans l'HE de *B. serrata*, il soutient également l'effet anti-inflammatoire des carbures sesquiterpéniques. Ce

composé chimique se métabolise au niveau du foie, et certains métabolites sont hépatocarcinogènes (démontré chez la souris, mal déterminé chez l'Homme). [169]

3.12.2. Indications au regard des propriétés

L'aromathérapie scientifique est une discipline relativement récente. Les essais de qualité conduits sur les HE et leurs constituants isolés ne dépassant pas souvent le stade *in vitro*, et encore plus rarement le stade des expérimentations animales, il convient de garder une certaine prudence quant à la validité scientifique des indications attribuées à bon nombre des HE. La plupart des propriétés attribuées aux HE sont basées sur un usage traditionnel et sur l'empirisme.

Seules les HE de qualité médicale et contrôlées doivent être employées à des fins thérapeutiques.

Au regard des propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes (virus) de ses constituants, l'HE de *B. serrata*, pourrait être utile dans le traitement et la prévention d'infections bactériennes, virales et fongiques. Elle peut également être employée en diffusion atmosphérique pour assainir un environnement, être appliquée par voie cutanée diluée dans une préparation huileuse ou dans une crème pour traiter une infection cutanée, en synergie avec d'autres HE anti-infectieuses (HE *Melaleuca alternifolia,* HE *Syzygium aromaticum,* HE *Cinnamomum zeylanicum,* HE *Cinnamomum camphora* CT à 1,8-cinéole).

Elle peut également être employée par voie cutanée diluée, dans le traitement d'inflammations diverses, accompagnées de douleur et d'œdème : inflammation cutanéo-muqueuse, inflammation rhumatismale ou arthrosique, inflammation traumatique.

L'HE d'encens indien peut aider à la cicatrisation des plaies (par exemple en mélange avec de l'HE de *Lavandula angustifolia*, dans de l'huile végétale de *Calophyllum inophyllum*).

Cette HE peut être utilisée en diffusion atmosphérique, par voie cutanée diluée ou en inhalation sèche sur un mouchoir pour lutter contre le stress ou les tensions nerveuses, ou encore pour méditer (toutes les huiles essentielles d'encens sont propices à la méditation). L'ensemble des constituants de l'HE de *B. serrata* exerce une action harmonisante sur le système nerveux central (SNC). Sur un plan psycho-émotionnel, l'HE de *B. serrata* permet d'exercer une action restructurante intérieure. [171]

En usage cosmétique (0,2 à 1% en concentration d'HE dans une préparation), elle sert notamment dans la prévention de l'apparition des rides (potentiel antioxydant marqué pour la grande majorité des constituants de l'HE) et pour palier au photovieillissement cutané (β-myrcène). Cette huile est particulièrement intéressante pour les peaux sèches.

3.12.3. Modes d'utilisation de l'huile essentielle

L'huile essentielle d'encens indien peut être utilisée de diverses manières. Seront privilégiées :

- La voie cutanée diluée
- La diffusion atmosphérique
- L'inhalation sèche (quelques gouttes à respirer, déposées sur un support neutre tel un mouchoir).

3.12.4. Précautions d'emploi de l'huile essentielle

Il faut éviter des applications répétitives à des doses importantes et sur des périodes prolongées (plusieurs semaines à plusieurs mois). Cette précaution est due notamment à la présence d'une faible fraction de méthylchavicol, dont il faut écarter tout risque de toxicité cumulative.
En massage sur la peau, il faudra toujours penser à réaliser un test de dermo-tolérance, afin de s'assurer que l'utilisateur n'est pas allergique à un ou des constituants de l'HE. À noter que le limonène et le linalol sont classés parmi les substances allergènes. Ensuite, il faudra veiller à toujours diluer l'HE dans une huile végétale (concentration maximale de 50%), et d'autant plus lorsque le massage sera destiné à une muqueuse (concentration maximale de 2 à 3% dans ce cas). En effet, les carbures monoterpéniques en forte proportion dans cette huile ont tendance à créer une irritation avec parfois un érythème, une sensation de chaleur et/ou un prurit, dès lors qu'ils sont trop concentrés.
Il faut éviter la voie orale pour cette HE (uniquement sur avis médical, et pas de prise orale de plus de 72 h consécutives), afin de minimiser tout risque de toxicité aiguë.
L'inhalation humide (quelques gouttes dans de l'eau chaude, à inhaler) est déconseillée, car elle peut être irritante pour la muqueuse naso-pharyngée. Pour ce mode d'utilisation, il ne faut pas dépasser la dose d'une goutte d'HE d'encens indien par inhalation et éviter de l'associer à une HE riche en 1,8-cinéole, qui est aussi un composé irritant pour la muqueuse respiratoire à haute dose.

3.12.5. Contre-indications de l'huile essentielle

Cette huile essentielle sera contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante ainsi qu'en cas d'hypersensibilité à l'HE (précaution générale). La voie orale est formellement déconseillée chez l'enfant de moins de 7 ans, pour minimiser tout risque de convulsion (forte proportion de carbures monoterpéniques, certains pouvant abaisser le seuil épileptogène).
Au regard de la forte proportion en carbures monoterpéniques bicycliques (α-thujène et sabinène), Cette huile essentielle est à éviter chez des patients aux antécédents d'accidents hémorragiques (hémophilie, AVC hémorragique), ainsi que chez des patients sous anticoagulant. Cette huile essentielle sera contre-indiquée chez les insuffisants rénaux, les patients atteints d'une maladie rénale à risque d'insuffisance rénale (polykystose rénale, etc.).

Par mesure de précaution, cette HE ne sera pas utilisée sur des périodes très longues, et elle ne sera pas recommandée aux personnes présentant des antécédents de cancer hormono-dépendant, et aux personnes atteintes de mastose (diterpènes du *B. serrata* peu étudiés au regard de cet effet).
Le tableau 12 résume les propriétés au regard des constituants, et les principales indications et contre-indication de l'HE de *B. serrata*.

PROPRIÉTÉS	CONSTITUANTS	INDICATIONS
Anti-infectieuse : champignons ++, virus +, bactéries Immunostimulante (virus ++)	Carbures monoterpéniques, carbures sesquiterpéniques	Prévention/traitement d'infections fongiques, virales ou bactériennes
Antiseptique atmosphérique (diffusion active) +++	Carbures monoterpéniques	Maintien de l'assainissement d'un environnement
Anti-inflammatoire, antidouleur, anti-œdème séreuses articulaires ++, muqueuse buccale ++	Carbures monoterpéniques (p-cymène), carbures sesquiterpéniques	Douleur rhumatismale, douleur arthrosique, mucite, aphtose buccale, congestion veino-lymphatique
Cicatrisante, régénérante cutanée ulcère +++	Carbures monoterpéniques, Monoterpénols,	Plaie, ulcères
Anti-oxydante, action contre photovieillissement cutané	Carbures sesquiterpéniques (β-myrcène), monoterpénols,	Usage cosmétique anti-âge
Harmonisante du SNC	Carbures sesquiterpéniques, sesquiterpénols, monoterpénols,	Méditation, harmonisation psycho-émotionnelle

CONTRE-INDICATIONS DE L'HE D'ENCENS INDIEN

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes présentant une hypersensibilité à un/des constituants de l'HE
- Enfants < 7 ans (voie orale)
- Insuffisants rénaux
- Patients sous anticoagulants, ou à risque hémorragique élevé
- Personnes aux antécédents de pathologie hormono-dépendante (cancer hormono-dépendant, mastose)

MODE D'UTILISATION À PRIVILÉGIER

- Diffusion atmosphérique (pas plus de 15 min/heure avec un système à jet d'air sec)
- Inhalation sèche
- Voie cutanée diluée

Tableau 12 : Résumé des propriétés, indications, contre-indications, et modes d'utilisation à privilégier pour l'HE de *B. serrata*

L'ensemble des essais cliniques conduits à partir d'un extrait d'encens indien est représenté dans l'Annexe 6.
Les études cliniques qualitatives ont pu démontrer un effet positif du *B. serrata* dans le cadre de l'arthrose, par voie orale. Dans le cadre des pathologies rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi concernant les MICI, le psoriasis ou encore l'eczéma érythémateux, les données recueillies sont insuffisantes pour affirmer l'efficacité de l'encens indien dans le traitement de ces pathologies. Dans le cadre de l'asthme persistant, les données sont prometteuses lors de l'utilisation d'une formulation liposomale, mais l'échantillon est trop faible et la faiblesse méthodologique ne permet pas de valider une indication dans le traitement de l'asthme. Dans un cadre purement cosmétique, il est possible d'utiliser un extrait de *B. serrata* formulé dans une émulsion pour améliorer l'état général de la peau et prévenir le photo-vieillissement cutané.

Plus généralement, dans la plupart des domaines d'activité à l'étude, les essais cliniques acceptables ne sont pas suffisamment nombreux pour permettre de démontrer par un faisceau de preuves tangibles l'efficacité avancée et soutenue par l'usage traditionnel. Pour un nombre conséquent de ces études, il est important de souligner que la concentration plasmatique atteinte n'a jamais été mesurée au cours des essais. Il est probable que les doses administrées n'aient pas été suffisantes pour atteindre l'effet pharmacologique recherché, tant la biodisponibilité des composés extraits de la résine de l'encens indien est mauvaise.

CONCLUSION

L'encens indien, la gomme-résine exsudée du tronc et des rameaux du *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr., est une matière première issue du monde végétal connue de l'Homme depuis des milliers d'années. Utilisée dans des cérémonies religieuses, des rites funéraires ou encore pour un usage domestique, la précieuse résine fut également reconnue pour ses vertus analgésiques et anti-inflammatoires assez générales. D'abord employée par la médecine ayurvédique puis par la médecine traditionnelle chinoise, le commerce de l'encens permit progressivement à cet exsudat aromatique d'être connu au Moyen-Orient et en Europe, où son usage thérapeutique se répandit au fil des siècles.

La science moderne apporta sa contribution quant à la connaissance du *B. serrata*. Les principes biologiquement actifs de la résine furent identifiés et isolés. Des effets analgésique et anti-inflammatoire furent démontrés cliniquement, et les mécanismes pharmacologiques furent précisément étudiés. La plupart des champs d'action du *B. serrata* qui intéressèrent la médecine moderne furent empruntés à l'usage traditionnel. Ainsi, des extraits issus de l'encens indien furent testés en rhumatologie dan l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, en pneumologie dans l'asthme, en gastro-entérologie dans des maladies inflammatoires digestives aujourd'hui identifiées telles que la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique. Par ailleurs, des domaines comme la stomatologie, la dermatologie ou encore la cosmétologie se tournent désormais vers les constituants actifs issus de l'encens indien dans le but de développer des produits innovants à visée thérapeutique ou cosmétique.
Cependant, les médecines traditionnelles indiennes et ayurvédiques renferment d'autres pistes, pour lesquelles l'effet de l'encens indien n'a pas encore été étudié par la communauté scientifique. Ainsi, des troubles gynécologiques comme la dysménorrhée et les douleurs liées au syndrome prémenstruel, mais aussi le traitement des céphalées pourraient faire l'objet de prochaines études cliniques. Toutefois, il y a peu de chances pour que l'encens indien fasse l'objet d'études dans le cadre de maladies infectieuses telles que la syphilis ou la teigne, pour lesquelles il existe des agents anti-infectieux efficaces validés.

Les études en clinique coûtent cher, ce qui ralentit considérablement l'avancée des recherches. D'autant plus que les substances naturelles végétales ne peuvent pas être brevetées (seules une formulation galénique ou un processus d'extraction pourrait être breveté), dans ces circonstances la promesse d'un retour faible sur investissement démotive la plupart des centres de recherche rattachés à l'industrie du médicament, en matière de développement de médicament de phytothérapie.
Toutefois, les progrès récents en termes de formulation galénique ont permis d'améliorer suffisamment les paramètres pharmacocinétiques pour reconsidérer l'ensemble des résultats des études cliniques. Cela suscite l'intérêt de la communauté scientifique et

ouvre la voie à de nouvelles vagues d'études. Les plus récentes d'entre elles sont très prometteuses, renforçant l'intérêt pour l'encens indien, avec de nouveaux domaines d'activité en perspective, qui n'avaient jamais été explorés par l'usage traditionnel (cancérologie, neuro-protection, etc.).

Bien que les résultats actuels n'aient pas permis de valider d'indication thérapeutique, les efforts de ces dernières années combinés à ceux de demain permettront peut-être d'amener les preuves scientifiques requises pour faire évoluer prochainement le statut règlementaire du *B. serrata* vers celui d'un médicament dont l'usage médical est bien établi. Par ailleurs, le HPMC pourrait avant cela valider l'enregistrement simplifié qui permettra au *B. serrata* d'être reconnu officiellement comme un médicament traditionnel à bases de plantes.

En attendant un tel changement qui imposera dès lors un contrôle strict de la qualité et de l'efficacité des extraits, assurant par ce biais la pleine sécurité du patient, les populations ont accès en toute liberté et en toute autonomie à des compléments alimentaires dont les références sont de plus en plus nombreuses, et la composition parfois peu claire.
Ces dernières années, de grands groupes industriels pharmaceutiques se sont lancés dans la production de « *nutraceutiques* », qui sont des compléments alimentaires réputés de qualité pharmaceutique. Dans ce contexte, les enjeux du pharmacien d'officine sont nombreux, et il convient de garder un regard critique quant à la composition des formules, où bien souvent les unités au regard des recommandations de prise seront sous-dosées (ce qui impactera l'efficacité finale du produit), et pour lesquels la mise sur le marché n'aura nécessité que peu d'études. Les compléments alimentaires sont disponibles facilement, sans prescription médicale, en dehors des pharmacies d'officine, et ils sont omniprésents sur Internet, parfois à des prix considérablement bas. Le pharmacien doit être conscient de la méconnaissance des patients dans les différences entre les phytomédicaments et les compléments alimentaires malgré des ressemblances frappantes. Il doit pouvoir juger de l'efficacité des produits de phytothérapie (y compris ceux qui sortent du cadre de l'officine), de leurs limites, des risques à les associer à des traitements médicamenteux ou phytothérapiques. Bien trop nombreux sont les personnes interrogées qui sont persuadées qu'un produit issu du naturel est synonyme d'absence de danger. Le pharmacien d'officine est le gardien de la santé de ses patients, et à ce titre il doit penser à interroger régulièrement ses patients quant à une prise éventuelle de compléments alimentaires non déclarée, et les inciter à ne pas s'auto-médiquer ni dépasser les doses recommandées, sans le conseil avisé de leur pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

[1]Plant details for a Boswellia serrata ROXB. In ENVIS – Centre on Medicinal plants. *ENVIS* [en ligne]. ENVIS, 2016, 28 mai 2018 [consulté le 1er avril 2018]. Disponible sur http://envis.frlht.org/plantdetails/cd566b229ec73874a7dd2694c6169e01/9bf1113c84507da855e820aecc924839

[2] Boswellia serrata. In *Monograph*. *Alternative Medicine Review,* 2008, 13, n°2, pp. 165-167. PMID 185903052

[3] Botanical Survey of India. eFlora of India: 2. Boswellia serrata [en ligne] 2014, 1 page [consulté le 4 Avril 2018]
Disponible sur http://efloraindia.nic.in/efloraindia/taxonList.action?id=4085&type=4

[4] Dawson S. Boswellia spp. Frankincense - Plant Monograph. *Herbal Medicine* [en ligne], Avril 2006, 21p. [consulté le 2 mai 2017]
Disponible sur https://www.perfectpotion.com.au/news/monographs/frankincense-monograph/

[5] W.H.O. Gummi Boswellii. In *Monographs on selected medicinal plants*. Geneva, World Health Organisation [en ligne] 2009, vol. 4, pp. 48-61. [consulté le 20 Avril 2017] ISBN 978-92-4-154705-5 Disponible sur http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf

[6] Famille des Burseraceae. *Plantes & Botanique* [en ligne] 2016 ; 1 page [Consulté le 6 avril 2018] Disponible sur https://www.plantes-botanique.org/famille_burseraceae

[7] Kirtikar K. R. et Basu B. D. *Indian medicinal plants* [en ligne, scanné le 20 juillet 2012 auprès de la Biodiversity Heritage Library], 1918, text Pt. 1, pp. 291-293 [consulté le 5 Avril 2018]
Disponible sur https://www.biodiversitylibrary.org/page/40150797#page/371/mode/1up

[8] Dupont F. et Guignard J.-L. Les Rosidées. In *Botanique. Les familles de plantes*. Ed. Elsevier Masson, 2015,16ème édition. pp. 193-260. ISBN 978-2-294-74117-3

[9] Upaganlawar A. et Ghule B. Pharmacological activities of Boswellia serrata Roxb.- Mini review. *Ethnobotanical leaflets* [en ligne]. 2009,13, pp. 766-774 [consulté le 8 janvier 2018]. Disponible sur http://opensiuc.lib.siu.edu/ebl/vol2009/iss6/10

[10] Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale Les huiles essentielles. Ed. Sang de la Terre, 2017. pp. 18-19. ISBN 978-2-86985-344-7

[11] Léger Raymond J. L'Ayurvéda et les trois doshas. *Ayurvéda, soigner* [en ligne] 28 Octobre 2014, 1 page ; [consulté le 12 Avril 2018]
Disponible sur http://www.ayurvedarevolution.com/layurveda-et-les-trois-doshas/

[12] Frawley D. La santé par l'Ayurvéda : Guide pratique des thérapies ayurvédiques. Ed. Turiya, 2003. 544 p. ISBN 2951801920

[13] Edde G. La Médecine ayurvédique : Comment vous soigner vous-même par les thérapies traditionnelles de l'Inde? Ed. Dangles, 2001, 181 p. collection Santé naturelle. ISBN 2-7033-0282-7

[14] Léger Raymond J. Les 6 saveurs et l'alimentation. *Alimentation, Manger* [en ligne] 27 juillet 2015 ; 1 page [consulté le 12 Avril 2018]

Disponible sur http://www.ayurvedarevolution.com/les-6-saveurs-et-lalimentation/

[15] Pole S. Une vie de qualité grâce à l'Ayurveda, Ed. Guy Trédaniel, 2012 ; p. 243. ISBN 978-2-8132-0448-6

[16] Vaquier A. *Intérêt d'un nouveau nutricament à visée anti-inflammatoire dans la gestion de troubles locomoteurs chez le cheval. Aspects bibliographiques et étude clinique.* Thèse Médecine Vétérinaire d'Alfort, Créteil [en ligne], 2010, pp. 107-108 [consulté le 20 septembre 2017] Disponible sur http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1413

[17] Bietrix J. *Utilisation des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose du cheval. Etude bibliographique*. Thèse Médecine Vétérinaire, Lyon [en ligne], 2004, p. 151. [consulté le 20 septembre 2017]. Disponible sur file:///C:/Users/BEN/Downloads/2004lyon119.pdf

[18] Rombi M. et Robert D. *Le dictionnaire des plantes médicinales*. Ed. Alpen, 2015. pp. 119-123. ISBN 978-2-35934-337-3

[19] Pimpaneau J. Chine : Culture et traditions, édition revue et corrigée, Ed. Philippe Picquier, 2004. p.169. ISBN 2-87730-701-8

[20] Cheng A. Histoire de la pensée chinoise, Ed. du Seuil, 2015. pp. 166-167. EAN 9782021284157

[21] Robinet I. Histoire du Taoïsme des origines au XIVème siècle, Ed. du Cerf, 1991 ; 269 p. ISBN 978-2204042512

[22] You-wa C. La gynécologie en médecine chinoise, Ed. You-Feng, 2010, Étude de la MTC; 250 p. ISBN 978-2-84279-360-9

[23] Lynch M. réal. La route de l'encens : Du Sultanat d'Oman au Yémen [vidéo en ligne d'un documentaire télévisé réalisé en 2009]. Dailymotion, 2012 [consulté le 05 septembre 2017]. 1 vidéo, 48min.

[24] Manniche L. An ancient egyptian herbal. British Museum Press 2ème édition, 31 décembre 2006. 184 p. ISBN 978-0714119748

[25] Laurent A. Grand angle « Aux origines du parfum », *National Geographic*, mai 2002, pp 2-10

[26] Weyer E. réal. L'encens ou le parfum des dieux [vidéo en ligne d'un documentaire télévisé réalisé en 2009]. Youtube, 2 janvier 2013 [consulté le 10 novembre 2017]. 1 vidéo, 41min.

[27] Jacquart D. et Micheau F. La médecine arabe et l'Occident médiéval, Ed. Maisonneuve et Larose, novembre 1996. pp.36-48. Islam et Occident. ISBN 2706812656

[28] Gaudillière J.-P. L'industrialisation du médicament : une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine. *Gesnerus 64* [en ligne], 2007, pp. 93-108 [consulté le 13 Avril 2018] Disponible sur http://gesnerus.ch/fileadmin/media/pdf/2007_1-2/093_108_Essay_Review.pdf

[29] Ruffat M. 175 ans d'industrie pharmaceutique française. Histoire de Synthélabo, La Découverte, 1996, 270 p. ISBN 9782707125170

[30] Ordre National des Pharmaciens. Plantes médicinales : cultivez votre longueur d'avance ! *Le Journal de l'Ordre national des pharmaciens*, décembre 2013, n°31, pp. 7-9. ISSN 2115-1814

[31] W.H.A. WHA 62.13: Traditional medicine. In *Sixty-second World Health Assembly*. WHA [en ligne] 2009, 3 p. [consulté le 4 juin 2018].
Disponible sur http://www.searo.who.int/entity/medicines/topics/wha_62.13.pdf

[32] Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales, 5ème éd., Paris, Ed. Lavoisier Tech&Doc, 2016, 1487 pp. 1120-1121. ISBN 978-2-7430-2165-8

[33] Plant details for a Boswellia serrata ROXB. var. glabra (ROXB.) BENNET. In ENVIS – Centre on Medicinal plants. *ENVIS* [en ligne]. ENVIS, 2016, 1 page, 10 Avril 2018 [consulté le 12 avril 2018]. Disponible sur
http://envis.frlht.org/plantdetails/c8383741fdb8ee6022cf03673f618e10/3d21dedd74fb0d6b907ba430f65d541b

[34] Dionne J.-Y. Boswellie (Boswellia) [en ligne] Passeport Santé, février 2003, mars 2010 [consulté le 3 mai 2017] Disponible sur
http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=boswellie_ps

[35] Produits à ingrédients multiples pour le soin des articulations. In Santé Canada. *Santé Canada* [en ligne] Santé Canada, 13 juin 2014, 7 mai 2018 [consulté le 12 mai 2018]. Disponible sur http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/atReq.do?atid=multiple.joint.health&lang=fra

[36] Government of India Ministry of health and family welfare department of Ayush. Monograph. Of Boswellia serrata Roxb. In: *The Ayurvedic pharmacopoeia of India – part I – vol. 4.* [en ligne] 2016. pp. 57-58 [consulté le 12 Avril 2018]. Disponible sur http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-4.pdf

[37] Briefing Information for the March 8-9, 2016, Meeting of the Pharmacy Compounding Advisory Committee (PCAC), FDA [en ligne] FDA. 2016, pp. 103-131 [consulté le 23 mai 2018]. Disponible sur
https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PharmacyCompoundingAdvisoryCommittee/ucm486144.htm

[38] Sharma S., Thawani, V., Hingorani L. *et al*. Pharmacokinetic study of 11-keto-β-Boswellic Acid. *Phytomedicine*, 2004, 11, 255-260.

[39] Basar S. Phytochemical investigations on *Boswellia* species, Université de Hamburg (Thèse) [en ligne], 2005. pp. 62-67 [consulté le 30 Avril 2018].
Disponible sur https://www.chemie.uni-hamburg.de/bibliothek/2005/DissertationBasar.pdf

[40] Al-Yasiry A. R. M. et Kiczorowska, B. Frankincense – therapeutic properties, *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej* [en ligne], 2016, 70, pp. 380-391 [consulté le 20 mai 2017]. ISSN 1732-2693 Disponible sur http://www.phmd.pl/api/files/view/116886.pdf

[41] Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale Les huiles essentielles. Ed. Sang de la Terre, 2017. pp. 76-77 ISBN 978-2-86985-344-7

[42] Saint-Gelais A. Profils d'huiles : l'encens de type serrata. In : *Phytochemia : blogue* [en ligne] 2017; 1 page [consulté le 1er mai 2018] Disponible sur
http://www.phytochemia.com/fr/2017/04/18/profils-dhuiles-lencens-de-type-serrata/

[43] Isidorov V. A., Vinogorova V.T. et Rafalowski K. HS-SPME analysis of volatile organic compounds of coniferous needle litter. Atmospheric environment, [en ligne] 2003, vol. 37, 33, pp. 4645-4650. [consulté le 1er mai 2018]. ISSN 1352-2310

Disponible sur https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-c061ed91-96b0-3475-a29f-c58960bcbdf2

[44] Heiden A. C., Kobel K., Komenda M. *et al*. Toluene emissions from plants. *Geophysical Research Letters* [en ligne] 1999, volume 26, 9, pp. 1283-1286 [consulté le 1er mai 2018] Disponible sur https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1029/1999GL900220

[45] Marchini M., Charvoz C., Dujourdy L. *et al*. Multidimensional analysis of cannabis volatile constituents: identification of 5, 5-dimethyl-1-vinylbicyclo [2.1.1]hexane as a volatile marker of hashish, the resin of Cannabis sativa L. *Journal of Chromatography A*. [en ligne] 2014, 1370, pp. 200-215 [consulté le 1er mai 2018]. PMID 25454145/ DOI 10.1016/j.chroma.2014.10.045

[46] Sharma A., Chhikara S., Ghodekar S.N. *et al*. Phytochemical and pharmacological investigations on Boswellia serrata. *Pharmacognosy Reviews* [en ligne] 2009, volume 3, n°5, pp. 206-215. [consulté le 28 octobre 2017] Disponible sur https://www.researchgate.net/publication/228661103_Phytochemical_and_Pharmacological_investigations_on_Boswellia_serrata

[47] Mahajan B. Taneja S.C., Sethi V.K. *et al*. Two triterpenoids from Boswellia serrata gum resin. *Phytochemistry*, 1995, volume 39, n°2, pp. 453-455

[48] Krüger P., Daneshfar R., Eckert G.P. *et al*. Metabolism of Boswellic acids in vitro and in vivo. *Drug Metabolism and Disposition,* 2008, volume 36, pp. 1135-1142. PMID 18356270

[49] Iram F., Khan S.A. et Husain A. Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids : A mini-review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2017, volume 7, n°6, pp. 513-523. DOI 10.1016/j.apjtb.2017.05.001

[50] Pardhy R. S. et Bhattacharyya, S.C. Tetracyclic triterpene acids from the resin of Boswellia serrata Roxb, *Indian Journal of Chemistry*, 1978, 16B, pp. 174-175.

[51] Ammon H.P. Boswellic acids and their role in the chronic inflammatory diseases, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, vol. 928, pp. 291-327. PMID 27671822

[52] Tawab M.A., Krüger P. et Schubert-Zsilavecz M. Systemic availability of boswellic acids following oral administration. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 2008, volume 15, n° 6-7, p. 545. ISSN 0944-7113

[53] Krüger P. Kanzer J., Hummel J. *et al*. Permeation of Boswellia extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, 36, n°2-3, pp. 275-284. PMID 19010411

[54] Skarke C. Kuczka K., Tausch L. *et al*. Increased bioavailability of 11-keto-β-boswellic acid following single oral dose frankincense extract administration after a standardized meal in healthy male volunteers: modeling and simulation considerations for evaluating drug exposures. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 52, n°10, pp. 1592-1600. PMID: 22167571

[55] Sterk V. Büchele B. et Simmet T. Effect of food intake on the availability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers. *Planta Medica,* 2004, vol. 70, n°12, pp. 1155-1160. PMID 15643550

[56] Lans C., Turner N., Brauer G. *et al*. Ethnoveterinary medicines used for horses in Trinidad and in British Columbia, Canada. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine,* 2006, 7, pp. 2-31.

DOI 10.1186/1746-4269-2-31

[57] Wang Q., Pan X., Wong H.H. *et al*. Oral and topical boswellic acid attenuates mouse osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22, n°1, pp. 128-132. PMID 24185109

[58] Hüsch J., Bohnet J., Fricker G. *et al*. Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of Boswellia extract. *Fitoterapia*, 2013, 84, pp. 89-98. PMID 23092618

[59] Gerbeth K., Hüsch J., Fricker G. *et al*. In vitro metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from Boswellia serrata gum resins. *Fitoterapia*, 2013, 84, pp. 99-106 PMID 23103296

[60] Safayhi H., Mack T., Sabieraj J. *et al*. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *Journal of pharmacology*, 1992, 261, pp. 1143-1146 PMID 1602379

[61] Buclin T., Biollaz J. et Diézi J. Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiels d'interactions. *Revue médicale suisse*, 2004, n° 2476, o.23718 ISSN 1660-9379

[62] Riva A., Morazzoni P., Artaria C. *et al*. A single-dose, randomized, cross-over, two-way, open-label study for comparing the absorption of boswellic acids and its lecithin formulation. Phytomedicine, 2016, 23, n°12, pp. 1375-1382. DOI 10.1016/j.phymed.2016.07.009

[63] Schéma modifié. Encyclop*ae*dia Britannica. *Liposome* [en ligne]. Encyclop*ae*dia Britannica, 2007, 2018 [consulté le 16 mai 2018].
Disponible sur http://www.britannica.com/science/liposome

[64] Ding Y., Qiao Y., Wang M. *et al.* Enhanced neuroprotection of Acetyl-11-Keto-β-Boswellic Acid (AKBA)-loaded O-carboxymethyl chitosan nanoparticles through antioxidant and anti-inflammatory pathways. Molecular Neurobiology, 2016, 53, n°6, pp. 3842-3853. PMID 26162321

[65] Lalithakumari K., Krishnaraju A.V., Sengupta K. *et al.* Safety and Toxicological Evaluation of a Novel, Standardized 3-O-Acetyl-11-keto-beta-Boswellic Acid (AKBA)-
Enriched Boswellia serrata Extract (5-Loxin®), Toxicology Mechanisms and Methods, 2006, 16, n°14, pp. 199-226. PMID 20021046

[66] Sander O., Herborn G. et Rau R. [Is H15 (resin extract of Boswellia serrata, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 1998, 57, n°1, pp. 11-16. PMID 9566100

[67] Etzel R. Special extract of *Boswellia serrata* (H 15) in the treatment of rheumatoid arthritis, Phytomedicine, 1996, 3, n°1, pp. 91-94. PMID 23194870

[68] ESCOP. *ESCOP Monographs*. Ed. Thieme, second edition supplement 2009, pp. 184-197. ISBN 978-3-13-149981-3

[69] Sharma R., Singh S., Singh G.D. *et al*. In vivo genotoxicity evaluation of a plant based antiarthritic and anticancer therapeutic agent Boswelic acids in rodents. Phytomedicine, 2009, 16, n°12, pp. 1112-1118. PMID 19679457

[70] Sengupta K., Alluri K.V., Satish A.R. *et al*. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy,* 2008, 10, n°4, R85 PMID: 18667054

[71] Sengupta K., Krishnaraju A.V., Vishal A.A. *et al*. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin® and Aflapin® against osteoarthritis of the knee: A double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *International Journal of Medical Sciences*, 2010, 7, n°6, pp. 366-377. PMID 21060724

[72] Ferrara T., De Vincentiis G. et Di Pierro F. Functional study on Boswellia phytosome as complementary intervention in asthmatic patients, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, 19, n°19, pp. 3757-3762. PMID 26502867

[73] Holtmeier W., Zeuzem S., Preiss J. *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of Boswellia serrata in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy, *Inflammatory Bowel Disease*, 2011, 17, n°2, pp. 573-582.

[74] Janssen G, Bode U., Breu H. et al. Boswellic acids in the palliative therapy of children with progressive or relapsed brain tumors. *Klinische Pädiatrie*, 2000, 212, n°4, pp.189-195. PMID 10994549

[75] Singh G.B. Pharmacological profile of Boswellic acids obtained from Boswellia serrata as a new type of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Phytomedicine,* 2008, 15, pp. 541-546. DOI 10.1016/j.phymed.2008.03.009

[76] Singh, G.B. et Atal, C.K. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions,* 1986, 18, n°3-4, pp. 407-412. PMID 3751752

[77] Menon, M.K. et Kar, A. Analgesic and psychopharmacological effects of the gum resin of Boswellia serrata. *Planta Medica,* 1971, 19, n°4, pp. 333-341. PMID 5573545

[78] Bishnoi M., Patil C.S., Kumar A., *et al.* Analgesic activity of acetyl-11-keto-β-boswellic acid, a 5-lipoxygenase-enzyme inhibitor. *Indian Journal of Pharmacol*ogy, 2005, 37, n°4, pp. 255-256. DOI 10.4103/0253-7613.16575

[79] Olesen A.E., Andresen T., Louring Christrup L. *et al*. Translational pain research: Evaluating analgesic effect in experimental visceral pain models. World Journal of Gastroenterology, 2009, 15, pp. 177-181. ISSN 1007-9327

[80] Prabhavathi K., Chandra U.S., Soanker R. *et al*. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of Boswellia serrata in healthy volunteers using mechanical pain model. *Indian Journal of Pharmacology,* 2014, 46, n°5, pp. 475-479. PMID 25298573

[81] Sailer E.R., Subramanian L.R., Rall B. *et al*. Acetyl-11-keto-b-boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *British Journal of Pharmacology*, 1996, 117, pp. 615-618. PMID 8646405

[82] Safayhi H. Boden S.E., Schweizer S. *et al*. Concentration dependant potentiating and inhibitory effects of Boswellia extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. *Planta Medica,* 2000, 66, pp. 110-113. PMID 10763581

[83] Siemoneit U., Hofmann B., Kather N. *et al.* Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochemical Pharmacol*ogy, 2008, 75, 2, pp. 503-513 PMID 17945191

[84] Safayhi H., Rall B., Sailer E.R. *et al*. Inhibition by Boswellic acids of Human Leucocyte Elastase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1997, 281, n°1 pp. 460-463. ISSN 1521-0103/ PMID 9103531

[85] Siemoneit U., Koeberle A., Rossi A. *et al*. Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense, *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162, n°1, pp. 147-162. PMID 20840544

[86] Samuelsson B., Morgenstern R. et Jakobsson P.J. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacological Reviews*, 2007. PMID 17878511

[87] Tausch L., Henkel A., Siemoneit U. et *al.* Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense, *Journal of Immunology*, 2009, 183, pp. 3433-3442. PMID 19648270

[88] Gayathri A., Manjula N., Vinaykumar K.S. *et al.* Pure compound from Boswellia serrata extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNFα, IL-1β, NO and MAP kinases. *International Immunopharmacology,* 2007, 7, n°4, pp. 473-482. PMID 17321470

[89] Moussaieff A. and Meloucham, R. Boswellia resin: from religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in vivo and clinical trials. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61, pp. 1281-1293. PMID 19814859

[90] Stürner K.H., Verse N., Yousef S. *et al*. Boswellic acids reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1β-mediated IRAK1 signaling. *European Journal of Immunology*, 2014, 44, pp. 1200-1212. DOI 10.1002/eji.201343629

[91] Gupta O.P., Sharm N. et Chand D. Application of papaya latex-induced rat paw inflammation: model for evaluation of slowly acting antiarthritic drugs. *Journal of Pharmacological and Toxicol*ogical Methods, 1994, 31, n°2, pp. 95-98

[92] Singh S., Khajuria A, Taneja S.C. *et al.* Boswellic acids: a leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders. *Phytomedicine*, 2008, 15, n°6-7, pp. 400-407.PMID 18222672

[93] Banno N., Akihisa T., Yasukawa K. *et al*. Anti-inflammatory activities of the triterpene acids from the resin of Boswellia carterii. *Journal of Ethnopharmacology*, 2006, 107, n°2, pp. 249-253. PMID 16621377

[94] Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. *et al.* Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 2014, volume 81, n°4, pp. 303-312. DOI 10.1016/j.rhum.2014.04.009

[95] E-Vidal Version 3, *Polyarthrite rhumatoïde : Diagnostic* [en ligne]. Editions Vidal, 2018 [consulté le 3 février 2018].
Disponible sur http://evidal.vidal.fr/recos/details/1481/polyarthrite_rhumatoide/diagnostic

[96] ameli.fr. *Les affections de longue durée* [en ligne]. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), mars 2018 [consulté le 10 mars 2018]
Disponible sur https://www.ameli.fr/gironde/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-ald

[97] Polyarthrite rhumatoïde : Synthèse des recommandations – septembre 2007. In Haute Autorité de Santé. *Recommandations professionnelles sur la Polyarthrite rhumatoïde* [en ligne] HAS, novembre 2007, 22 p. [consulté le 4 février 2018]. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf

[98] E-Vidal Version 3, *Polyarthrite rhumatoïde : Prise en charge* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 3 février 2018]. Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge

[99] Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : Humira (Adalimumab), Enbrel (étanercept), Remicade (Infliximab), anti-TNFα. In Haute Autorité de Santé. *Rhumatologie : Mise au point juillet 2016* [en ligne] HAS, juillet 2016, 2 p. [consulté le 4 février 2018]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/enbrel_humira_remicade_synthese_ct15200_ct15191_ct15202.pdf

[100] *Grandes maladies : arthrose* [en ligne]. Société Française de Rhumatologie, 2016 [consulté le 14 mai 2018]. Disponible sur http://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose

[101] Zinski E. Arthrose : comment traiter la douleur ? In Diasporaction, *Diasporaction* [en ligne]. Diasporaction, 1er octobre 2017 [consulté le 14 mai 2018]. Disponible sur https://www.diasporaction.fr/arthrose-comment-traiter-la-douleur/

[102] Chughtai M., Khlopas A., Newman J.M. *et al.* What is the Impact of Body Mass Index on Cardiovascular and Musculoskeletal Health? *Surgical Technology International*, 2017, 30, pp. 379-392 PMID 28695973

[103] Courties A. et Sellam J. Obésité et arthrose, du lien mécanique au lien métabolique. Obésité, 2015, 10, n°4, pp. 277-282. ISSN 1951-6002/ DOI 10.1007/s11690-014-0453-6

[104] Meyer M. et Sellam J. Adipokines in inflammatory arthritis and osteoarthritis: where are we? La lettre du rhumatologue [en ligne] 2012, 387, pp. 14-17, [consulté le 22 mars 2018]. Disponible sur http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19256.pdf

[105] Cameron M. et Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 22, n°5, CD002947. PMID 24848732

[106] Kimmatkar N., Thawani V., Hingorani L. *et al*. Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee-a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 2003, 10, n°1, pp. 3-7. PMID 12622457

[107] Vishal A.A., Mishra A., Raychaudhuri S.P. *et al.* A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *International Journal of Medical Sciences*, 2011, 8, n°7, pp. 615-622. PMID 22022214

[108] Sontakke S. Thawani V., Pimpalkhute S. *et al.* Open, randomized, controlled trial of Boswellia serrata extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Indian Journal of Pharmacology*, 2007, 39, n°1, pp. 27-29. DOI 10.4103/0253-7613.30759

[109] Gruffat, X. Résumé sur l'asthme. Creapharma. *Creapharma* [en ligne]. Creapharma. 2003, 5 avril 2018, [consulté le 10 mai 2018]. Disponible sur https://www.creapharma.ch/asthmeN.htm

[110] 10 faits sur l'asthme [en ligne]. Organisation Mondiale de la Santé, août 2017 [consulté le 4 janvier 2018]. Disponible sur http://www.who.int/features/factfiles/asthma/fr/

[111] Létuvé S. et Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte, *EMC Pneumologie*, 2013, 10, n°2, pp. 1-8. DOI 10.1016/S1155-195X(12)50795-4

[112] Chesné J., Braza F et Magnan A. Th17, neutrophiles et hyperréactivité bronchique. Revue Française d'Allergologie, 2013, 53, n°3, pp. 104-107. DOI 10.1016/j.reval.2013.01.022

[113] E-Vidal Version 3, *Asthme de l'adulte : diagnostic* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 10 mars 2018]. Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/1457/asthme_de_l_adulte/diagnostic

[114] GINA, Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme [en ligne] GINA, 2016 [consulté le 14 mars 2018].
Disponible sur http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf

[115] E-Vidal Version 3, *Asthme de l'adulte : Prise en charge* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 24 mars 2018]. Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/1457/asthme_de_l_adulte/prise_en_charge

[116] Begne C. L'approche par paliers, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2015, 7, n°2, pp. 168-171. DOI 10.1016/S1877-1203(15)30045-8

[117] Sanofi. La FDA va examiner Dupixent® (Dupilumab) comme traitement potentiel de l'asthme modéré à sévère [communiqué de presse, en ligne] le 2 mars 2018 [consulté le 18 mars 2018]. Disponible sur http://mediaroom.sanofi.com/la-fda-va-examiner-dupixent-dupilumab-comme-traitement-potentiel-de-lasthme-modere-a-severe/

[118] Ranade K., Pham T.-H., Damera G. *et al.* DPP-4 is a novel predictive biomarker for the investigational Anti-IL-13 targeted therapy Tralokinumab. *ATS journals* [en ligne] 2016, session B101- Phenotyping of asthma in the era of biomarkers and omics [consulté le 23 mars 2018]. Disponible sur https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A4332

[119] Newbold P., Wu Y., Shih V. *et al.* High blood eosinophil concentrations and serum biomarkers of low IL-13 pathway activation at baseline predict exacerbation rate reduction by Benralizumab for patients with moderate to severe asthma. *ATS journals* [en ligne] 2016, session B101-Phenotyping of asthma in the era of biomarkers and omics [consulté le 23 mars 2018]. Disponible sur https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A4351

[120] Thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère. In HAS. *Le Webzine de la HAS, Magazine des bonnes pratiques* [en ligne]. HAS, 3 juillet 2015, [consulté le 16 mars 2018]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2042807/fr/thermoplastie-bronchique-dans-l-asthme-severe

[121] Gruny P. Demande de maintien du taux de remboursement des APSI (question écrite n°02875). Journal Officiel du Sénat [en ligne] 25 janvier 2018, p. 276 [consulté le 26 mars 2018]. Disponible sur https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180102875.html

[122] Gupta I., Gupta V., Parihar A. *et al*. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study*, European Journal of Medical Research*, 1998, 3, n°11, p. 511- 514. PMID 9810030

[123] Salpeter S.R. An update on the safety of long-acting beta-agonists in asthma patients using inhaled corticosteroids. Expert Opinion on Drug Safety, 2010, 9, n°3, pp. 407-419
DOI 10.1517/14740330903535852

[124] Atal C.K., Gupta O.P. et Singh G.B. Salai guggal: a promising anti-arthritic and anti-hyperlipidemic agent. *British Journal of Pharmacology*, 1981, 74, pp. 115-116

[125] Singh S., Khajuria A., Taneja S.C. *et al.* The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from Boswellia serrata, in rats. *Phytomedicine,* 2008, 15, n°6-7, pp. 408-415 PMID 18424019

[126] Maladie de Crohn. In Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). *SNFGE* [en ligne]. SNFGE, Septembre 1999 [consulté le 20 mai 2018].
Disponible sur https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn

[127] Hugot J.-P. Role of NOD2 gene in Crohn's disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2002, 26, n°1, pp. 13-15 DOI : GCB-01-2002-26-1-0399-8320-101019-ART1

[128] E-Vidal Version 3, Crohn (maladie de) *: la maladie* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 22 mai 2018].
Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/3751/crohn_maladie_de/la_maladie

[129] E-Vidal Version 3, Crohn (maladie de) *: diagnostic* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 22 mai 2018].
Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/3751/crohn_maladie_de/diagnostic

[130] Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : ENTYVIO (védolizumab), anti-intégrine α4β7. In Haute Autorité de Santé. *HAS* [en ligne] HAS, 29 mars 2018 [consulté le 22 mai 2018].
Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818013/fr/entyvio-vedolizumab-anti-integrine-47

[131] Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence : STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines. In Haute Autorité de Santé. *HAS* [en ligne] HAS, 23 mai 2017 [consulté le 22 mai 2018].
Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines

[132] E-Vidal Version 3, *Rectocolite hémorragique : La maladie* [en ligne], Editions Vidal, 2018 [consulté le 22 mai 2018].
Disponible sur https://evidal.vidal.fr/recos/details/4021/rectocolite_hemorragique/la_maladie

[133] Rectocolite hémorragique. In Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). *SNFGE* [en ligne]. SNFGE, Septembre 1999 [consulté le 20 mai 2018].
Disponible sur https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique

[134] Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S. *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* , 2006, 55, n°6, pp. 749-753. PMID 16698746

[135] Gupta I., Parihar A., Malhotra P. *et al*. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis, *European journal of medical research*, 1997, 2, n°1, pp. 37-43. PMID 9049593

[136] Calzavara-Pinto P., Zane C., Facchinetti E. *et al*. Topical Boswellic acids for treatment of photoaged skin. *Dermatologic Therapy*, 2010, 23, Suppl. 1, pp. 28-32. PMID 20136919

[137] Qurishi Y., Hamid A., Zargar M.A. et *al.* Potential role of natural molecules in health and disease: importance of boswellic acid. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2010, 4, n°25, pp. 2778-2785. ISSN 1996-0875

[138] Kim C.T. Composition comprising α-boswellic acid and/or β-boswellic acid, having melanin synthesis inhibitory activity and collagenase inhibitory activity, useful for skin whitening or reducing wrinkle. 2014. KR2014029654.

[139] Bosexil™ – Properties. In Indena. *Bosexil™, phytosome®* [en ligne]. Indena [consulté le 27 mai 2018]. Disponible sur http://us.indena.com/pdf/bosexil_ss.pdf

[140] Togni S., Maramaldi G., Di Pierro F. *et al.* A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2014, 7, pp. 321-327. DOI 10.2147/CCID.S69240

[141] Les produits solaires. In ANSM. *Sécurité des produits solaires* [en ligne]. ANSM, 2017 [consulté le 27 mai 2018]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4

[142] Raja A.F., Ali F., Khan I.A. *et al*. Acetyl-11-keto-bboswellic acid (AKBA); targeting oral cavity pathogens. BMC Research Notes, 2011, 4, p. 406. PMID 21992439

[143] Raja A.F., Ali F., Khan I.A *et al*. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11- keto-b-boswellic acid from Boswellia serrata. BMC Microbiology, 2011, 11, p. 54. DOI 10.1186/1471-2180-11-54

[144] Magesh V., Raman, D. et Pudupalayam, K. T. Genotoxicity studies of dry extract of Boswellia serrata. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research,* 2008, 7, n°4, pp. 1129-1135 DOI 10.4314/tjpr.v7i4.14698

[145] Takahashi M., Sung B., Shen Y. *et al*. Boswellic acid exerts antitumor effects in colorectal cancer cells by modulating expression of the let-7 and miR-200 microRNA family, *Carcinogenesis*, 2012, 33, n°12, pp. 2441-2449. PMID 22983985

[146] Tayebeh R., Massoud S., Shirin M. *et al.* Methanolic extract of Boswellia serrata exhibits anti-cancer activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2017, 131, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.prostaglandins.2017.05.003

[147] Mazzio E.A., Lewis, C.A. et Soliman, K.F.A. Transcriptomic Profiling of MDA-MB-231 Cells Exposed to *Boswellia Serrata* and 3-O-Acetyl-B-Boswellic Acid; ER/UPR Mediated Programmed Cell Death. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2017, 14, n°6, pp. 409-425. PMID 29109091

[148] Pang X., Yi Z. Zhang X. *et al.* Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. Cancer Research, 2009, 69, n°14, pp. 5893-5900. PMID 19567671

[149] Mohammad A.K., Ali R., Parveen R. *et al.* Pharmacological evidences for cytotoxic and antitumor properties of Boswellic acids from Boswellia serrata. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, 191, pp. 315-323. DOI 10.1016/j.jep.2016.06.053

[150] Liu J.J., Nilsson A., Oredsson S. *et al*. Boswellic acids trigger apoptosis via a pathway dependent on caspase-8 activation but independent on Fas/Fas ligand interaction in colon cancer HT-29 cells. *Carcinogenesis*, 2002, 23, n°12, pp. 2087-2093. PMID 12507932

[151] Lu M., Xia L., Hua H. *et al.* Acetyl-keto-beta-boswellic acid induces apoptosis through a death receptor 5–mediated pathway in prostate cancer cells. *Cancer research*, 2008, 68, n°4, pp. 1180-1186. PMID 18281494

[152] Estrada A.C., Syrovets T., Pitterle K. *et al*. Tirucallic acids are novel pleckstrin homology domain-dependent AKT inhibitors inducing apoptosis in prostate cancer cells. *Molecular Pharmacology*, 2010, 77, pp. 378-387. DOI 10.1124/mol.109.060475.

[153] Büchele B., Zugmaier W., Estrada A. *et al.* Characterization of 3alpha-Acetyl-11-keto-alpha-boswellic Acid, a Pentacyclic Triterpenoid Inducing Apoptosis in vitro and in vivo. *Planta medica,* 2006, 72, n°14, pp. 1285-1289. ISSN 0032-0943

[154] Kumar A., Shah B.A., Singh S. *et al.* Acyl derivatives of boswellic acids as inhibitors of NF-κB and STATs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2012, 22, n°1, pp.431-435. ISSN 0960-894X

[155] Chashoo G., Singh S.K., Mondhe D.M. *et al.* Potentiation of the antitumor effect of 11-keto-β-boswellic acid by its 3-α-hexanoyloxy derivative. *European journal of pharmacology*, 2011, 668, n°, pp. 390-400. DOI 10.1016/j.ejphar.2011.07.024

[156] Khan M.A., Ali R., Parveen R. *et al.* Pharmacological evidences for cytotoxic and antitumor properties of Boswellic acids from Boswellia serrata. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 191, pp. 315-323. PMID 27346540

[157] Zhang Y., Ning Z., Lu C. *et al.* Triterpenoid resinous metabolites from the genus *Boswellia*: pharmacological activities and potential species-identifying properties. *Chemistry Central Journal*, 2013, 7, 153. PMID 24028654

[158] Winking M., Sarikaya S., Rahmanian A. *et al.* Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option? *Journal of Neuro-oncology*, 2000, 46, n°2, pp. 97-103. PMID 10894362

[159] Décision de la Commission du 21/10/2002 relative à la désignation du médicament « extrait de résine de Boswellia serrata » en tant que médicament orphelin. [En ligne]. Commission des Communautés européennes. [Consulté le 24 mai 2018].
Disponible sur https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200210215900/dec_5900_fr.pdf

[160] Winking M. Effects of boswellic acids on malignant glioma. *Phytomedicine*, 2008, 1 page. DOI10.1016/j.phymed.2008.03.016

[161] Kirste S., Treier M., Wehrle S.J. *et al*. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors. *Cancer*, 2011, 117, n°16, pp. 3788-3795. DOI 10.1002/cncr.25945

[162] Sadeghnia H.R., Arjmand F. et Ghorbani A. Neuroprotective effect of Boswellia serrata and its active constituent acetyl 11-keto-β-boswellic acid against oxygen- glucose-serum deprivation-induced cell injury. *Acta Poloniæ Pharmaceutica*, 2017, 74, n°3, pp. 911-920. PMID 29513961

[163] Amato M.P. et Portaccio, E. Is there a future for donepezil therapy in the treatment of multiple sclerosis-related cognitive impairment? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2011, 11, n°9, pp. 1243-1246. DOI 10.1586/ern.11.105

[164] Krupp L.B., Christodoulou C., Melville P. *et al*. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 2011, 76, n°17, pp. 1500-1507. PMID 21519001

[165] Villoslada P., Arrondo G. et Sepulcre J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*, 2009, 72, n°19, pp. 1630-1633. PMID 19092106

[166] Lovera J.F., Frohman E., Brown T.R. *et al.* Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Multiple Sclerosis*, 2010, 16, n°6, pp. 715-723. PMID 20483885

[167] Majdinasab N., Siahpush A., Mousavinejad S.K. *et al.* Effect of Boswellia serrata on cognitive impairment in multiple sclerosis patients. Journal of Herbal Medicine, 2016, 6, n°3, pp. 119-127. DOI 10.1016/j.hermed.2016.05.003

[168] Multiple Sclerosis International Federation. La SEP et la cognition. MS in focus [en ligne], 2013, juillet, p. 13 [consulté le 25 mai 2018]. ISSN 1478467x. Disponible sur https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-22-Cognition-French.pdf

[169] Millet F. Le grand guide des huiles essentielles, éd. Marabout, 2015, pp. 455-512. ISBN 978-2-501-10130-1

[170] Sadhasivam S. Palanivel S. et Ghosh S. Synergistic antimicrobial activity of Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. (Burseraceae) essential oil with various azoles against pathogens associated with skin, scalp and nail infections. Letters in applied Microbiology, 2016, 63, n°6, pp. 495-501. PMID 27730658

[171] Faucon M. Traité d'aromathérapie scientifique et médicale Les huiles essentielles. Ed. Sang de la Terre, 2017. pp. 386-387. ISBN 978-2-86985-344-7

[172] Langues en Inde. In *Wikipédia L'Encyclopédie libre* [en ligne] Fondation Wikimédia, 2003- [consulté le 6 Avril 2018].
Disponible sur https://fr.wikipedia.org/wiki/Langues_en_Inde#Langues_indo-aryennes

ANNEXES

Annexe 1 : Recensement des noms vernaculaires qui désignent *Boswellia serrata*

La langue officielle du gouvernement central de l'Inde est l'*Hindi*. Elle demeure la langue maternelle la plus parlée en Inde (plus de 40% de la population). L'anglais est maintenu comme la seconde langue officielle. La huitième annexe de la Constitution de l'Inde liste 22 langues parlées couramment sur le territoire de l'Inde ; et le recensement de 2001 comptabilise plus de 234 langues maternelles (dont 122 langues importantes). [172]

Certains dialectes ne sont que très peu écrits. Pour chacune de ces langues, il existe maintes façons de nommer les larmes exsudées de l'arbre à encens indien.
Le tableau ci-dessous liste l'ensemble des noms vernaculaires qui désignent l'encens indien. [3] [7] [33]

Langues/dialectes	Termes pour désigner l'oléo-gommo-résine de *Boswellia serrata*
Français	***Boswellie, Encens d'Inde, Encens indien***
Anglais	***Indian olibanum, Indian frankincense***
Hindi	***Halar, kûndûr, lubân, salai, salaki guggul, salar, sâlgâ, salhe, salpe, sêl-gond*** (larmes) ***Gundah-ferosah**** (résine molle et tendre) *À Bombay, la résine molle et tendre est nommée « ***gandaberoza*** »
Bengali	***Lubân, salai, kundro***
Telougou	***Adak, anduku, ându, andaka, anduga-pisunu, dhupamu, guggilamu, parangi-sâmbrâni, tellaguggilamu***
Marathi	***Saalayi, salaphali, salai cha dink***
Tamoul	***Attam, guggulumaram, gûglu, kûndrikam morada, kundruk-kampishin, kungiliyam, kungli, parangi-shâmbi-râni, sambrani, valugam***
Gujarati	***Gugal, Mukul-salai, Saladi, Saleda, Saledhi, Shaledum***
Kannada	***Chittu maddi, chite mara, dupa, guggala, guggaladupa, guggula mara, kunda, lobana, maddi mara, site, situmme, tallaki, tadika, turushka, vishesha dhoopa***
Malayalam	***Citinti, hladini, koondrika, koondrikam, koonthrakum, kuntirikkam, kuntirukkam, kunturukkam, mukundam, palangam, palankam, parankisamprani, samprani, stayanti, vellakkunturukkam, vella-kundirukkam***
Santali	***Salga***
Kumaon	***Anduku, anduga, dṇmsal, gûggar***
Gondi	***Ganga, salla, bor-salci***

Âlwâri	***Sâlar***
Urdu	***Kundur, lobana***
Sanskrit (langue des textes sacrés fondateurs de la Médecine Ayurvédique, parlée aujourd'hui par une fraction négligeable de la population indienne)	***agavrttika, ashvamutri, asraphala, bahusrava, gajabhaksha, gajabhaksya, gajapriya, gajasana, gajashana, gajavallabha, gandhamula, gandhavira, gugguli, hladini, hraswada, jalatiktika, kapitthaparni, karaka, khapurah, konkanadhoopam, konkanadhupa, kumbhi, kundara, kundu, kundurakam, kunduru, kunduruguggulu, kunduruka, kunduruki, kunduruska, kunduruskah, maherana, maheruna, mocha, nagavadhu, nagavrttika, rasala, salakhi, sallaki, salasi-niryâsa, silhabhumika, silhaki, sugandha, sukhamoda, surabhi, surabhisrava, sushrika, susrava, suvaha, vanakarnika, vasamaharuba, viseshadhupa, vrttika, yakshadhupa***
Persan	***Kundur***
Arabe	***Bastaj, kundur, loban desi, loban***
Tibétain	***Bo ga dkar po, bog dkar pa, po ga dkar po,***
Chinois	***Ru Xiang***
Italien	***Incenso indiano***
Allemand	***Indischer Weihrauch, Salai***

Annexe 2 : Les principes de base de l'Ayurvéda (complément d'information)

Voici quelques éléments pour définir chacun des trois doshas, sortes d'humeurs biologiques, responsables des processus physiologiques et psychologiques du corps et de l'esprit.

Vâta : représenté par la combinaison de l'air et l'éther (ou l'espace), *Vâta* est léger, froid, sec, subtil, mobile, clair, dispersant, erratique, astringent. Sur le plan de l'individu, *Vâta* impulse la tendance à la créativité, l'enthousiasme, la liberté, la générosité, la joie, la vitalité. Sur le plan organique, *Vâta* est lié à la fonction motrice (la locomotion, les influx nerveux) ; *Vâta* régit les rythmes biologiques et les mouvements de l'organisme (les battements du cœur, la circulation sanguine, l'inspiration et l'expiration, la stimulation des sucs digestifs ou encore le péristaltisme). En déséquilibre, *Vâta* provoque des symptômes tels que l'agitation mentale, l'anxiété, la présence de gaz intestinaux, la sécheresse, la constipation, la rigidité et de nombreux problèmes liés au dérèglement des cycles biologiques.

Pitta : représenté par le feu et l'eau, *Pitta* représente la transformation. *Pitta* est léger, chaud, huileux, tranchant, liquide, aigre et piquant. Sur le plan de l'individu, *Pitta* se traduit par l'ambition, la concentration, la confiance, le courage, la soif de connaissance, le bonheur, l'intelligence. Sur le plan organique, *Pitta* gouverne la digestion et l'assimilation de la nourriture, les processus enzymatiques, l'action des hormones, la régulation de la température corporelle, la pigmentation et l'éclat de la peau ou encore l'acuité visuelle. Parmi les symptômes propres à un déséquilibre de *Pitta*, on distingue l'hyperacidité gastrique ou l'acidité systémique, l'inflammation, la sensation de brûlure, les infections, les rougeurs et les émotions relatives à la colère.

Kâpha : représenté par l'eau et la terre, *Kâpha* est lourd, froid, huileux, lent, visqueux, dense, doux, statique, sucré. *Kâpha* traduit la préservation. Sur le plan de l'individu, ces tendances donnent : l'attention, la concentration, la compassion, la foi, l'accomplissement, la patience, la stabilité, la tendresse. Sur le plan organique, *Kâpha* est lié à la douceur du corps, la distribution de la chaleur, le sommeil et la longévité. *Kâpha* supporte et protège l'organisme, en maintenant sa structure en place et procurant force et endurance. Les symptômes typiques d'un déséquilibre *Kâpha* incluent la production de mucus, la sensation de lourdeur, l'obésité, la faiblesse digestive, les intolérances alimentaires et le sentiment de tristesse.

Même si chaque *dosha* partage une qualité avec une autre, il existe des différences dans la nature même de ces qualités, par exemple *Vâta* et *Kâpha* sont tous les deux froids, mais *Vâta* est un froid sec et *Kâpha* un froid humide.

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des spécialités disponibles en officine qui contiennent de l'encens indien (poudre ou extrait concentré)

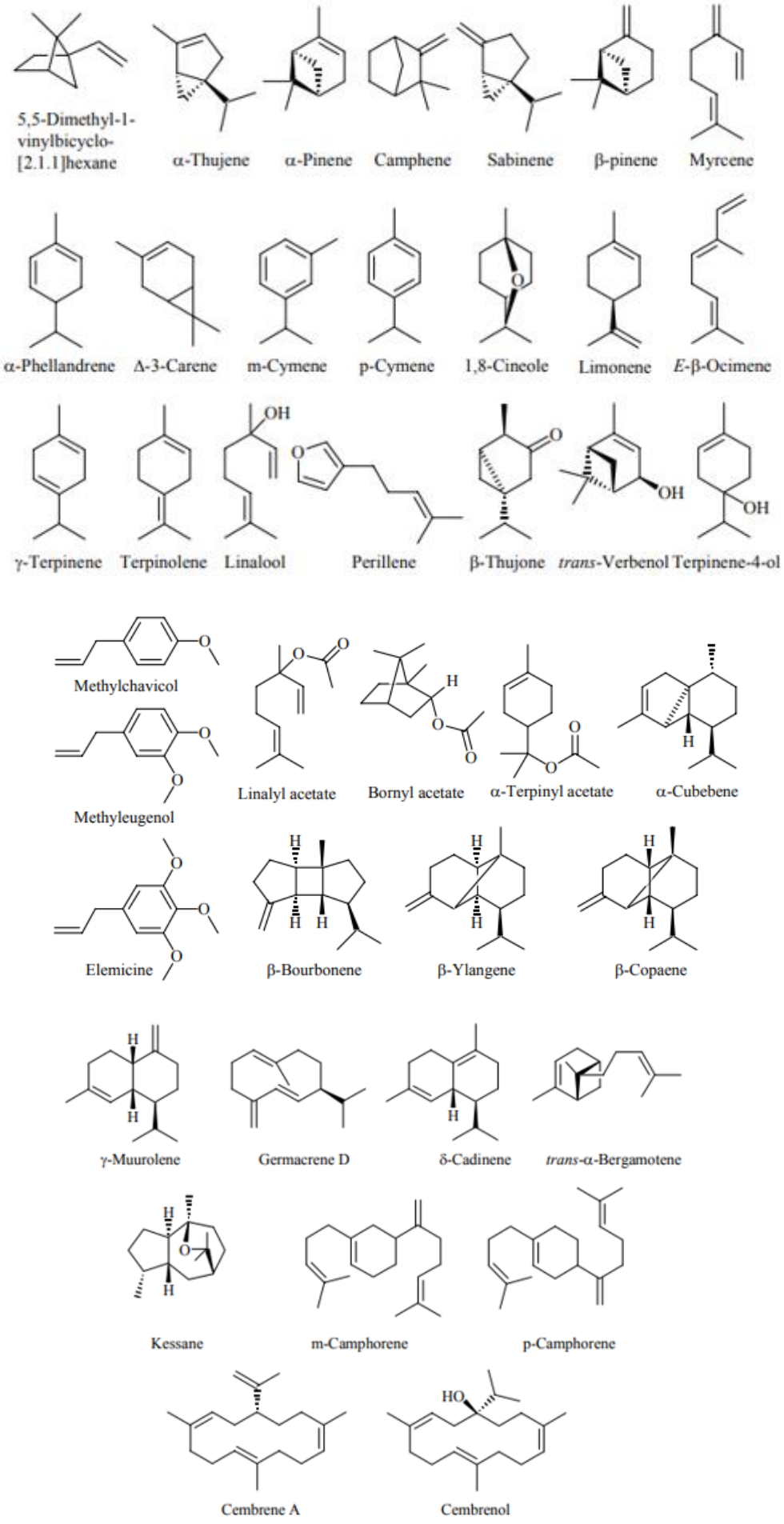
Laboratoire	Produit	Composition par unité	Titration de la fraction d'acides boswelliques et molécules traceurs	Dosage recommandé
Arkopharma	**Boswellia Arkocaps®**	**Extrait sec de *B. serrata*: 350mg** (monodrogue)	**28,5% d'acides boswelliques totaux**	3 capsules, soit: **1050 mg d'EBS soit 300mg d'acides boswelliques**
Biophytarom	**Bosephyca®**	**Extrait sec de *B. serrata* (20:1) : 523 mg** **Extrait sec de *B. serrata* Phytosome® [formulation liposomale avec lécithine de soja (5-9 :1)]: 41 mg**	**65% d'acides boswelliques totaux** **>25% d'acides boswelliques totaux**	2 comprimés, soit: **1046 mg d'EBS soit 680 mg d'acides boswelliques** **+** **82 mg d'EBS forme liposomale soit >20,5 mg d'acides boswelliques**
D.Plantes	**Boswellia serrata®**	**Poudre de résine de *B. serrata*: 250 mg** (monodrogue)	**65% d'acides boswelliques totaux**	6 gélules, soit: **1500 mg d'EBS soit 975 mg d'acides boswelliques**
EA Pharma – Laboratoire des Granions	**Chondrostéo flash®**	Extrait sec de *Garcinia mangostana*: 150 mg Extrait sec d'*Harpagophytum procumbens*: 100 mg **Extrait sec de *Boswellia serrata*: 37,5 mg** Cuivre: 37,5 µg	**Non précisé**	4 gélules, soit: 600 mg d'extrait de Garcinia 400 mg d'extrait d'Harpagophytum **150 mg d'EBS (dose quotidienne d'acides boswelliques inconnue)** 150 µg de cuivre
Erbalab	**Erbagic®**	Extrait sec de *Curcuma longa* (30:1): 125 mg Extrait sec de *Bambusa arundinaceae* (12:1):100 mg Extrait sec d'*Harpagophytum procumbens* (2-5:1): 75mg **Extrait sec de *Boswellia serrata*: 75 mg** Huile essentielle de *Zingiber officinale*: 25 mg Huile essentielle d'*Eucalyptus citriodora*: 25 mg Macérat-mère de *Ribes nigrum* (bourgeon): 25 mg Macérat-mère de *Pinus sylvestris* (bourgeon): 25 mg Poudre de semence de *Piper nigrum*: 10 mg	95% de curcuminoïdes 25% de silice 2,7% d'harpagosides **10% d'acides boswelliques totaux**	2 gélules, soit: 250 mg d'extrait de Curcuma soit 237,5 mg de curcuminoïdes 200 mg d'extrait de Bambou soit 50 mg de silice 150 mg d'extrait d'Harpagophytum soit 4,05 mg d'harpagosides **150 mg d'EBS soit 15 mg d'acides boswelliques** 50 mg d'huile essentielle de Gingembre 50 mg d'huile essentielle d'Eucalyptus citronné 50 mg de macérat-mère de bourgeons de Cassis 50 mg de macérat-mère de bourgeons de Pin sylvestre 20 mg de poudre de Poivre noir

Fenioux	**OPTIFlorus® MICI**	**Extrait sec de *Boswellia serrata*: 99 mg** L-Glutamine: 100 mg Ferments lactiques lyophilisés: 50 mg *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *bifidobacterium breve*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*) Oxyde de Zinc: 1365 µg	**Non précisé** **Souches non précisées**	2 gélules, soit: **198 mg d'EBS** 200 mg de L-glutamine 100 mg de ferments lactiques (10 milliards UFC) 2,73 mg de Zinc
Nat&form	**Boswellia® (gamme Original)**	**Poudre de résine de *B. serrata*: 290 mg** (monodrogue)	**Non précisé (généralement 3 à 5%)**	6 gélules, soit: **1740 mg de poudre de *B. serrata* soit 50 à 90 mg d'acides boswelliques (dose estimée)**
Pileje	**Cartimotil Fort®**	Extrait sec de *Curcuma longa*: 175 mg Extrait sec de *Porphyra umbilicalis*: 150 mg **Extrait sec de *Boswellia serrata*: 75 mg**	65% de curcuminoïdes **75% d'acides boswelliques totaux:** **AKBA : 10%**	4 gélules, soit: 700 mg d'extrait de Curcuma 600 mg d'extrait d'algue Nori **300 mg d'EBS soit 225 mg d'acides boswelliques**
Purasana	**Boswellia®**	**Extrait sec de *B. serrata*: 150mg** (monodrogue)	**65% d'acides boswelliques totaux**	3 capsules, soit: **450 mg d'EBS soit 292,5 mg d'acides boswelliques**
Santé Verte	**Nutralgic® 1000**	Extrait sec de *Curcuma longa*: 309,5 mg Extrait sec d'*Harpagophytum procumbens*: 200 mg Extrait sec de *Tanacetum parthenium*: 200 mg Extrait sec de *Salix alba*: 100 mg **Extrait sec de *B. serrata*: 85mg** Extrait sec de Zingiber officinale: 50 mg Extrait sec de Piper nigrum: 26,25 mg	85% de curcuminoïdes 3% d'harpagosides 0,2% de parthénolide 25% de salicine **65% d'acides boswelliques totaux** 5% de gingérol 95% de pipérine	4 comprimés, soit: 1238 mg d'extrait de curcuma soit 1052 mg de curcuminoïdes 800 mg d'extrait d'harpagophytum soit 24 mg d'harpagosides 800 mg d'extrait de partenelle soit 1,6 mg de parthénolide 400 mg d'extrait de saule blanc soit 100 mg de salicine **340 mg d'EBS soit 221 mg d'acides boswelliques** 200 mg d'extrait de gingembre soit 10 mg de gingérol 105 mg d'extrait de poivre noir soit 100 mg de pipérine

Séphyto (fabricant: L'Herbier de Gascogne)	**Sephyto Articulation Boswellia Curcuma & Poivre®**	**Poudre de résine de *B. serrata*: 120 mg** Poudre de rhizome de *Curcuma longa*: 120 mg Poudre de semence de *Piper nigrum*: 10 mg	**Non précisé (généralement 3 à 5%)**	4 gélules, soit: **480 mg de poudre de *B. serrata*** 480 mg de poudre de Curcuma 10 mg de poudre de Poivre noir
Sanofi	**Novalgic® Fort**	**Extrait sec de *B. serrata*: 150mg** Extrait sec d'*Harpagophytum procumbens*: 100 mg Manganèse (sulfate de): 1 mg	**30% d'acides boswelliques totaux** 20% d'harpagosides	1 gélule, soit: **150 mg d'EBS soit 45 mg d'acides boswelliques** 100 mg d'extrait soit 20 mg d'harpagosides
Solgar	**Boswellia SFP®**	**Extrait sec de *B. serrata* SFP®: 350mg** (monodrogue)	**65% d'acides boswelliques totaux**	1 gélule, soit: **350 mg d'EBS soit 227,5 mg d'acides boswelliques**
Solgar	**N°7®**	Vitamine C estérifiée: 100 mg Collagène de type 2 (UC-II): 40 mg **Extrait sec de *B. serrata* 5-Loxin®Advanced: 100 mg** Extrait sec de *Curcuma longa* (4:1): 50 mg Extrait sec de *Salix alba* (5:1): 35 mg Extrait sec de Zingiber officinale (4:1): 35 mg Poudre de *Capsicum spp*.: 22 mg Pipérine (*Piper nigrum)*: 5 mg	**50% d'acide boswelliques totaux**: **AKBA: 30%** **KBA+BA+ABA : 20%**	1 gélule, soit: 100 mg de Vitamine C 10 mg de collagène non dénaturé **100 mg d'EBS soit 50 mg d'acides boswelliques** 50 mg d'extrait de Curcuma 35 mg d'extrait de Saule blanc 35 mg d'extrait de Gingembre 22 mg de Piment de Cayenne 5 mg de pipérine issue du Poivre noir
Ysonut	**Inflavance®**	Extrait sec de *Curcuma longa* (30:1): 210 mg **Extrait sec de *Boswellia serrata*: 100 mg** Extrait sec de *Ribes nigrum*: 70 mg Extrait sec de *Piper nigrum*: 10,5 mg	95% de curcuminoïdes **65% d'acides boswelliques totaux** 95% de pipérine	1 gélule, soit: 210 mg d'extrait de Curcuma **100 mg d'EBS soit 65 mg d'acides boswelliques** 70 mg d'extrait de Cassissier 10,5 mg d'extrait de Poivre noir

Légende : EBS = Extrait de *B. serrata* ; AKBA = Acide 3-O-acétyl-11-céto-β-boswellique ; KBA = Acide 11-céto-β-boswellique ; ABA = Dérivés acétylés d'acide boswellique ; UFC = Unités Formant Colonie

Annexe 4 : Les constituants chimiques présents dans l'huile essentielle de *B. serrata*.



Annexe 5 : Tableau comparatif de différents lots d'HE de *B. serrata*

	N°1	**N°2**	**N°3**	**N°4**	**N°5**	**N°6**	**N°7**	**N°8**	**N°9**
	Lot OLI2002/256	**Lot OLI2001/247**	**Lot OLI401J41232**	**Lot FRS03IPRO712**	**Lot FRS05ISF0316**	**Lot FRS06ISF0616**	**Lot FRS07ISF0417**	**Lot AH9KENCENSINDE**	**Lot E231058**
Origine géographique	Inde	Inde	Inde	Inde	Inde	Inde	Inde	Inde	Inde
Densité à 20°C	ND	ND	ND	0,8646	0,8441	0,8434	0,8446	0,8680	ND
Indice de réfraction à 20°C	ND	ND	ND	1,4746	1,4602	1,4589	1,4556	1,555	ND
Pouvoir rotatoire à 20°C	ND	ND	ND	-12,00°	+ 26,36°	+ 30 ,06°	+ 30,07°	-4° à + 1°	ND
α-thuyène	61,56%	48,32%	52,06%	65,09%	63,22%	71,63%	71,82%	32,24%	76,96%
sabinène	6,68%	7,80%	7,78%	3,54%	5,72%	6,22%	5,92%	4,64%	6,22%
α -pinène	7,78%	7,13%	8,99%	5,11%	5,25%	5,53%	5,74%	0,88%	0,40%
δ3-carène	3,11%	4,40%	7,30%	5,50%	5,33%	3,39%	4,70%	4,52%	3,44%
p-cymène	3,51%	2,83%	2,79%	0,19%	4,91%	1,61%	1,45%	12,46%	1,39%
d-limonène	1,53%	2,92%	2,61%	3,22%	3,04%	2,15%	1,65%	5,83%	2,13%
méthylchavicol	3,06%	5,06%	2,92%	1,39%	1,15%	1,59%	-	4,25%	1,58%
α -phellandrène	0,84%	1,38%	2,67%	0,79%	1,57%	2,01%	2,42%	-	1,06%
γ-terpinène	2,56%	0,66%	0,82%	1,52%	1,63%	0,47%	0,33%	-	0,45%
terpinène-4-ol	0,65%	1,27%	0,78%	0,39%	0,27%	0,34%	0,28%	4,25%	0,08%
β-bourbonène	1,09%	3,03%	1,18%	-	-	0,41%	0,34%	1,17%	0,44%
myrcène	0,39%	0,55%	0,66%	0,68%	0,76%	0,78%	0,86%	1,44%	0,74%
β-ocimène	0,27%	0,45%	0,86%	0,52%	0,189%	0,58%	0,70%	0,12%	0,74%
hashishène	1,36%	0,52%	0,38%	0,16%	0,61%	0,34%	0,20%	-	0,26%
α -terpinène	1,47%	-	0,36%	0,61%	0,85%	0,22%	0,14%	-	0,20%
β-thujone	0,56%	0,93%	-	-	-	-	0,11%	1,80%	0,19%
β-pinène	0,43%	0,53%	0,56%	0,46%	0,53%	0,37%	0,37%	-	0,34%
terpinolène	0,78%	0,25%	0,37%	0,46%	0,45%	0,19%	0,17%	-	0,20%
β -phellandrène	0,41%	0,37%	0,54%	-	0,42%	0,39%	-	-	0,31%
linalol	0,10%	0,33%	1,13%	-	0,04%	0,08%	0,05%	0,39%	0,08%
α-terpinéol	-	-	0,04%	-	0,32%	-	1,09%	-	0,10%

trans-thujanol	-	0,37%	0,22%	-	-	-	-	0,76%	0,14%
méthyleugénol	0,35%	0,74%	-	-	-	-	0,04%	-	0,09%
cembrénol	0,06%	0,89%	0,22%	-	-	-	-	-	0,01%
trans-4-méthoxythujane	-	-	-	-	0,90%	0,25%	-	-	-
cis-4-méthoxythujane	-	-	-	-	1,06%	-	-	-	-
camphène	0,12%	0,10%	0,12%	-	0,10%	0,07%	0,07%	0,43%	0,07%
sabinol	-	0,66%	0,21%	-	0,045%	0,098%	-		0,01%
kessane	-	-	0,73%	-	-	-	0,11%	-	0,03%
α-copaène	0,30%	-	0,22%	-	-	-	0,06%	0,23%	0,07%
α - bergamotène (trans-/cis-)	-	0,66% (cis-)	0,10% (ND)	-	-	-	0,073% (trans-)	-	0,05% (trans-)
α -thujone	0,10%	0,10%	0,29%	-	-	-	-	0,30%	0,02%
cis-thujanol	-	-	-	-	-	0,085%	0,044%	0,50%	0,11%
β-longipinène	-	0,45%	0,18%	-	-	-	0,046%	-	-
α -bourbonène	0,06%	0,31%	-	-	-	-	-	0,10%	0,04%
δ-germacrène	0,06%	-	0,10%	-	-	0,10%	0,15%	-	0,12%
1,8-cinéole	-	-	-	-	-	-	-	0,51%	0,03%
β- caryophyllène	-	-	-	-	-	0,06%	0,03%	-	0,37%
α -ylangène	0,05%	0,16%	0,15%	-	-	-	-	-	0,01%
δ -cadinène	0,04%	-	0,09%	-	-	-	-	-	0,02%
γ-cadinène	0,05%	0,10%	-	-	-	-	-	-	0,01%
γ -muurolène	-	-	0,08%	-	-	-	-	-	0,02%
β -élémène	-	-	-	-	-	0,04%	0,03%	-	-
élémicine	-	-	0,06%	-	-	-	-	-	0,01%
acétate d'incensole	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05%
acétate de terpényle	-	-	-	-	-	-	-	-	0,04%
acétate de linalyle	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02%
toluène	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01%

Annexe 6 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des essais cliniques conduits à partir d'un extrait de *B. serrata* en monodrogue

Études cliniques	Voie d'administration, doses administrées et durée de prise	Produit	Fraction totale d'acides boswelliques (%m/m)	Molécules traceurs	Doses journalières de molécules traceurs administrées	Indication
Kimmatkar, N. *et al.* 2003	Voie orale, 1000 mg/jour en 3 prises, 8 semaines	Wokvel® (*vs* placebo)	44,31% (>40%)	AKBA: 2% KBA: 6,44% αBA: 6,93% βBA: 18,51% AαBA: 1,85% AβBA: 8,58%	AKBA: 20 mg KBA: 64,4 mg αBA: 69,3 mg βBA: 185,1 mg AαBA: 18,5 mg AβBA: 85,8 mg	Arthrose du genou
Sengupta, K. *et al.* 2008	Voie orale, 100 mg/j ou 250 mg/, 90 jours	5-Loxin® (*vs* placebo)	50%	AKBA: 30% KBA+BA+ABA: 20%	AKBA: 30 mg ou 75 mg ; KBA+BA+ABA: 20 mg ou 50 mg	Arthrose du genou
Sengupta, K. *et al.* 2010	Voie orale, 100 mg/jour, 90 jours	5-Loxin® Aflapin® (*vs* placebo)	50% >20%	AKBA: 30% AKBA: 20%	AKBA: 30 mg AKBA: 20 mg	Arthrose du genou
Vishal, A. A. *et al.* 2011	Voie orale, 100mg/jour, 30 jours	Aflapin®	> 20%	AKBA: 20%	AKBA: 20 mg	Arthrose du genou
Etzel, R. *et al.* 1996	Voie orale, 3600 mg/jour en 3 prises, 12 semaines	H15®	>30%	AKBA: 2,8% KBA: 2,6%	AKBA: 100,8mg KBA: 93,6mg	Polyarthrite rhumatoïde
Sander, O. *et al.* 1998	Voie orale, 3600 mg/jour en 3 prises, 12 semaines	H15®	>30%	AKBA: 2,8% KBA: 2,6%	AKBA: 100,8mg KBA: 93,6mg	Polyarthrite rhumatoïde
Gupta, I. *et al.* 1998	Voie orale, 900 mg/jour en 3 prises, 6 semaines	Extrait éthanolique	-	-	-	Asthme
Ferrara, T. et al. 2015	Voie orale, 500 mg/jour en 1 prise, 4 semaines	Casperome®	>25%	-	-	Asthme

Calzavara-Pinton, P. *et al.* 2010	**1 application par jour, sur la moitié du visage, 30 jours**	**5-Loxin® dilué à 1% dans une crème**	**0,5%**	**AKBA: 0,3%KBA+BA+ ABA : 0,2%**	**-**	**Photovieillissement cutané**
Indena (études réalisées par le laboratoire fabricant) 2012-2014	**Application unique en topique lors du Test du stripping (résultat vérifié à 30min, 1h, 2h)**	**Bosexil®, dilué à 2% dans une crème**	**>0,25% dans l'extrait, >0,5% dans la préparation**	**-**	**-**	**Irritation mécanique de la peau**
Togni, S. *et al.* 2014	**2 applications par jour, en topique sur une zone délimitée au sein d'une lésion (psoriasis ou eczéma érythémateux) 30 jours**	**Bosexil® (Titration inconnue)**	**>0,25% dans l'extrait, Titration inconnue dans la préparation**	**-**	**-**	**Psoriasis Eczéma érythémateux**
Winking, M. *et al.* 2008	**Voie orale, 3600 mg/jour en 3 prises, 7 jours précédant la chirurgie**	**Extrait alcoolique**	**60%**	**-**	**-**	**Œdème cérébral péritumoral accompagnant les gliomes**
Kirste, S. *et al.* 2011	**Voie orale, 4200 mg/jour en 3 prises, 4 semaines**	**H15®**	**>30%**	**AKBA: 2,8% KBA: 2,6%**	**AKBA: 117,6 mg KBA: 109,2 mg**	**Œdème cérébral péritumoral consécutif à une radiothérapie**
Majdinasab, N. *et al.* 2016	**Voie orale, 900 mg en 3 prises, 8 semaines**	**Extrait alcoolique**	**-**	**-**	**-**	**Troubles cognitifs liés à la sclérose en plaques**

Coordonnées utiles

Pour la polyarthrite rhumatoïde :

Association Française des Polyarthritiques (AFP) :
9, rue de Nemours 75011 Paris
Tél : 01 40 03 02 00
Email : afp@nerim.net
Site web de l'AFP : www.polyarthrite.org

ANDAR – Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
Hôpital Saint-Antoine – Service de rhumatologie
184, rue de Faubourg Saint-Antoine 75012 Paris
Tél : +33(0)1 46 28 08 63
Email: andar75@yahoo.fr
Site web de l'ANDAR : www.polyarthrite-andar.com
N° vert mis en place, gratuit depuis un poste fixe : 0 800 001 159
Voici le lien du MOOC, disponible depuis mai 2017 : http://mooc-pr-andar.drspoc.com

L'ANDAR possède 25 antennes locales.
En Gironde, Colette Bielle, la déléguée générale, coordonne les actions au niveau local :
ANDAR Gironde-Landes :
22, Avenue Franklin Roosevelt 33700 Mérignac
Tél : 05 56 47 07 61

Pour l'arthrose:

Association Française de Lutte AntiRhumatismale (AFLAR) :
Site Web de l'AFLAR : www.aflar.org/l-arthrose
Depuis 2011, l'AFLAR a créé un groupe d'experts de l'arthrose au service des patients, l'« Alliance Nationale contre l'Arthrose » :
Site Web : https://www.stop-arthrose.org/alliance-nationale-contre-l-arthrose

Pour l'asthme :

Association Asthme & allergies :
Adresse: 9, rue de Vanves 92100 Boulogne
Tél: 01 41 31 61 60
Site Web: www.asthme-allergies.org

Fondation du Souffle – Maison du Poumon
Adresse: 66, Bd Saint-Michel 75006 Paris
Tél: 01 46 34 58 80
Site Web : www.lesouffle.org

Pour les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) :

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)
Site Web de la SNFGE : www.snfge.org (portail grand public et portail professionnel)

Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID)
Le GETAID élabore des fiches d'information sur les médicaments des MICI.
Site Web du GETAID : www.getaid.org

Association François Aupetit ou AFA (notamment pour la rectocolite hémorragique) :
Déléguée départementale en Gironde : Mme Émilie Boisset
Tél : 06 49 28 70 15
Email : afa33@afa.asso.fr
Site Web de l'AFA : www.afa.asso.fr

À Bordeaux, des séances mensuelles d'éducation thérapeutique des patients atteints de MICI et de leurs proches sont proposées au CHU de Bordeaux.
Mme Nelly Tellier
Tél : 05 57 62 32 96
Email : nelly.tellier@chu-bordeaux.fr

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

Boswellia serrata Roxb. ex Colebr. *:* Une plante ancienne aux propriétés nouvelles

RÉSUMÉ

Les premiers usages de l'encens indien remontent à l'aube du concept de la médecine, alors que l'art de traiter et soigner prenait une dimension sacro-religieuse. C'est par l'expérience que l'Homme découvrit les vertus thérapeutiques du *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr., comme de multiples substances naturelles (majoritairement végétales), disponibles dans son environnement proche.

La compréhension de la médecine traditionnelle permet d'orienter la recherche moderne, qui tente de démontrer et d'expliquer les propriétés soutenues par l'expérience millénaire. Aujourd'hui, les effets anti-inflammatoires de la résine exsudée du *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. ne sont plus à prouver. De par son mécanisme d'action assez général, de nouvelles pistes thérapeutiques se dessinent, et des indications inédites sont à l'étude.

L'usage traditionnel de l'encens indien à travers les âges, de la médecine ayurvédique dans les temps les plus anciens jusqu'au XXIème siècle sera évoqué. Après avoir décrit le cadre législatif dans lequel le *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. s'inscrit aujourd'hui, nous aborderons la caractérisation physico-chimique de la drogue. Enfin, nous ferons un état des lieux des connaissances actuelles sur l'encens indien au travers de la littérature scientifique.

DISCIPLINE

Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLÉS

1 – *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.
2 – Encens indien
3 – Gomme-résine
4 – Usage traditionnel
5 – Propriétés médicinales
6 – Anti-inflammatoire naturel
7 – Législation
8 – Pharmacie

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
Collège Sciences de la Santé
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX