



**HAL**  
open science

# Utilisation de la phytothérapie dans les manifestations rhumatismales à l'officine

Benjamin Michel Lembeye

► **To cite this version:**

Benjamin Michel Lembeye. Utilisation de la phytothérapie dans les manifestations rhumatismales à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03244366

**HAL Id: dumas-03244366**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03244366>**

Submitted on 1 Jun 2021

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

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

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2021

Thèse n°50

THÈSE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Lembeye Benjamin, Michel

Né le 06 juillet 1994 à Bordeaux

Le 26 Avril 2021

**UTILISATION DE LA PHYTOTHÉRAPIE DANS LES  
MANIFESTATIONS RHUMATISMALES À L'OFFICINE**

Sous la direction de : Dr Amouroux Françoise

**Membres du Jury :**

M. Decendit Alain  
M. Xuereb Fabien  
M. Brin Jean François

Président  
Examineur  
Examineur

# Remerciements

**“ Un homme seul ne peut rien, il lui faut l’appui de ses semblables pour arriver là où il doit aller ”**

Victor-Lévy Beaulieu

Cet écrit n’aurait jamais pu aboutir sans l’aide de toutes ces personnes, qui ont su me soutenir dans les différentes épreuves que j’ai pu traverser au cours de ma vie et je souhaite les remercier pour leur rendre, l’espace d’un paragraphe, la force qu’ils m’ont donnée lorsque j’en avais besoin :

Tout d’abord à ma directrice de thèse Françoise Amouroux, je n’aurais jamais pensé être l’élève d’une pharmacienne de mon village, et aujourd’hui je suis fier d’avoir pu travailler avec vous sur ce sujet, merci pour votre patience et vos conseils avisés.

A mes parents, qui ont toujours tout donné pour m’aider et me soutenir, et ceux même dans les moments les plus durs de mes études ou des autres aléas de la vie. Vous avez su me guider pour que je devienne celui que je suis aujourd’hui et m’avez inculqué tellement de valeurs essentielles. Merci pour tout, j’espère vous rendre fiers.

A mon frère Nicolas et Clémence, ainsi qu’au petit hibou Marceau. Ce fut une chance de pouvoir parfois sortir du travail et de ne plus ressentir de pression. Merci de m’avoir aidé à relire cette thèse et de m’avoir soutenu pendant sa rédaction.

A mes grands-parents, Gérard et Yvette, sans eux je n’aurais pas pu arrêter de travailler pour me consacrer à ma thèse, vous m’avez rendu la vie plus simple et rien que pour ça, je ne vous remercierai jamais assez. Mais aussi à Jacqueline, je sais que tu as toujours demandé de mes nouvelles et que j’ai toujours eu tes encouragements depuis la PACES.

A ma famille, mon parrain et ma marraine, ainsi que tous les autres, vous attendiez que je termine et c’est chose faite, merci pour votre enthousiasme.

A mes amis de faculté, Laure et Mickaël, depuis notre rencontre en prépa de PACES jusqu’à aujourd’hui, nous avons pris des chemins différents mais pour autant nous avons toujours su nous retrouver. On a bien profité de nos années de fac ensemble et ça continue encore, merci pour tous ces moments.

A Jérôme, mon Qb, mon coéquipier du sport avec qui je partage mes galères et mes joies, je vois enfin le bout, et c’est aussi grâce à toi.

A mes beaux-parents, Alain et Dominique, j’ai trouvé en vous une seconde famille pour m’épauler et me soutenir par le biais du soutien que vous envoyez à Crysta. J’ai beaucoup de chance de pouvoir compter sur vous aussi dans la vie, merci infiniment.

A tous les autres que je ne peux citer individuellement, Joan, Roxanne, Gwen, Cass, Florian, les moments de détente sont précieux et ils le sont bien plus avec vous à mes côtés.

Enfin, j'aimerais en dernier remercier celle qui partage ma vie, qui a vu mes plus gros moments de joie mais aussi ma plus sombre détresse, et qui sans aucun jugement a toujours su trouver les mots pour m'accompagner, me motiver, me surprendre, me détendre. Crysta, merci pour tout, je t'aime.

# Table des matières

<b>Remerciements.....</b>	<b>1</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>3</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>6</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>7</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>Partie I.....</b>	<b>9</b>
<b>Physiopathologie de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.....</b>	<b>9</b>
1. L'articulation, composants et fonctionnement.....	10
1.1. L'os sous chondral.....	10
1.2. Le cartilage.....	10
1.3. La membrane synoviale et la bourse séreuse.....	10
1.4. Les ligaments, tendons et muscles.....	11
2. L'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.....	11
2.1. L'arthrose.....	11
2.2. La polyarthrite rhumatoïde.....	12
2.3. La réaction inflammatoire.....	14
3. Les mécanismes lésionnels impliqués dans la symptomatologie.....	23
3.1. Les mécanismes enzymatiques.....	23
3.2. Les mécanismes de phagocytose.....	24
3.3. Les mécanismes à médiation cellulaire.....	25
4. Épidémiologie.....	27
4.1. L'arthrose en France.....	27
4.2. La polyarthrite rhumatoïde en France.....	28
<b>Partie II.....</b>	<b>30</b>
<b>Les recommandations de prise en charge de ces pathologies.....</b>	<b>30</b>
1. L'arthrose.....	31
1.1. En pratique aujourd'hui.....	31
1.2. Les innovations en phase d'essai.....	41
2. La polyarthrite rhumatoïde.....	46
2.1. Évaluer l'état d'avancement de la pathologie.....	46
2.2. Traitements de la pathologie.....	50

<b>Partie III.....</b>	<b>65</b>
<b>L'utilisation de la phytothérapie en complément des traitements recommandés.....</b>	<b>65</b>
1. Définition de la phytothérapie. ....	66
2. Une médecine de toujours .....	67
3. La prise en charge des pathologies arthrosiques par la phytothérapie. ....	68
3.1. Les plantes d'intérêt dans la réaction inflammatoire et immunitaire. ....	68
3.2. Les huiles essentielles en utilisation. ....	86
3.3. Les agents chondro-protecteurs.....	91
4. Les conseils à l'officine. ....	92
4.1. Comment utiliser les plantes dans la vie courante.....	92
4.2. Les associations bénéfiques.....	94
<b>Synthèse et conclusion : .....</b>	<b>100</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>102</b>

## SERMENT DE GALIEN

**J**e 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.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, et de respecter le secret professionnel.

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

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

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

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

# Liste des figures

FIGURE 1 : ÉVOLUTION D'UNE ARTICULATION ATTEINTE D'ARTHROSE. (1) .....	12
FIGURE 2 : ACTIONS RESPECTIVES DES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2. (2).....	18
FIGURE 3 : SCHEMATISATION DE LA COMPOSITION D'UN CARTILAGE. (4) .....	23
FIGURE 4 : SCHEMATISATION DE L'ETAPE DE PHAGOCYTOSE DANS LE PROCESSUS DE REPNSE IMMUNITAIRE INNEE. (5)....	24
FIGURE 5 : SCHEMA RECAPITULATIF DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE (FORMATION DE LYMPHOCYTES ET DOMAINE D'ACTION). (6).....	26
FIGURE 6 : ILLUSTRATION DES ZONES ARTICULAIRES TOUCHEES PAR L'ARTHROSE. (1) .....	27
FIGURE 7 : PHOTOGRAPHIE DES SEQUELLES INDUITES PAR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE AU NIVEAU DES ARTICULATIONS DE LA MAIN. (7).....	29
FIGURE 8 : SCHEMA REALISE POUR DECRIRE LA VOIE METABOLIQUE DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE. ....	32
FIGURE 9 : IMAGERIE DES DIFFERENTS STADES DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL (9).....	34
FIGURE 10 : RECAPITULATIF SCHEMATIQUE DU MECANISME D'ACTION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES. (10).....	35
FIGURE 11 : EXEMPLE DE PROTHESE DE GENOU TOTALE A GLISSEMENT. (13).....	39
FIGURE 12 : PRISE EN CHARGE DE LA GONARTHROSE SELON LES RECOMMANDATIONS DU VIDAL. (14).....	40
FIGURE 13 : SCHEMATISATION DE LA VOIE JAK-STAT, LIEE DANS LA PERENNITE DE L'INFLAMMATION ARTICULAIRE PAR EXPRESSION DE GENES PRO-INFLAMMATOIRES VIA LES FACTEURS JAK 1 ET JAK 3. (15).....	41
FIGURE 14 : PAGE 1/2 DU HAQ EN FRANÇAIS. (24).....	48
FIGURE 15 : PAGE 2/2 DU HAQ EN FRANÇAIS. (24).....	49
FIGURE 16 : MULTI-DIMENSIONAL HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE. (25) .....	50
FIGURE 17 : RAPPEL DES PHASES DE LA DIVISION CELLULAIRE. (28) .....	55
FIGURE 18 : FONCTION ARYL CARBOXYLIQUE, COMMUNE A L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE .....	60
FIGURE 19 : LA MONTEE EN PUISSANCE DES BIOTHERAPIES. (37) .....	61
FIGURE 20 : SCHEMA REALISE RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS UTILISES EN PRATIQUE POUR SOULAGER LES SYMPTOMES ARTICULAIRES LIES A L'ARTHROSE ET OU A LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. (DESSIN SIMPLIFIE D'UNE ARTICULATION DE GENOU) .....	64
FIGURE 21 : SUBSTANCE TRIPTOLIDE ET CELASTROL CONTENUES DANS LA VIGNE DU TONNERRE DIVIN. (42,43).....	69
FIGURE 22 : STRUCTURE DE LA CATECHINE DU THEIER (POLYPHENOL PRINCIPAL DE CAMELLIA SINENSIS). (47) .....	70
FIGURE 23 : STRUCTURE D'UN HARPAGOSIDE, RESPONSABLE DE L'ACTIVITE DE L'HARPAGOPHYTUM. (50) .....	72
FIGURE 24 : MOLECULE DE CURCUMINE, COMPOSE ACTIF DU CURCUMA. (56).....	77
FIGURE 25 : REPRESENTATION MOLECULAIRE DES METABOLITES PRINCIPAUX CONTENUES DANS URTICA DIOÏCA. (65,66) .....	84
FIGURE 26 : SCHEMATISATION D'UNE HYDRODISTILLATION. (68) .....	86

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES ACTIONS DU TNFA. (3).....	21
TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DES EFFETS DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS. ....	36
TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES EFFETS INDESIRABLES DE LA PRISE DE CORTISONE A LONG TERME. (11) .....	36
TABLEAU 4 : LES EFFETS INDESIRABLES SUITE A UNE INJECTION DE VISCO-SUPPLEMENT. (11).....	37
TABLEAU 5 : EVALUATION DE L'INDICE DE LEQUESNE DANS LA GONARTHROSE. (11).....	38
TABLEAU 6 : CALCUL DU DISEASE ACTIVITY INDEX 28 OU DAS28. (23).....	47
TABLEAU 7 : RECAPITULATIF DES VALEURS NORMALES DES ALATs ET ASATs .....	59
TABLEAU 8 : RECAPITULATIF REALISE DES MEDIEURS DE L'INFLAMMATION ET DE LEURS ACTIONS.....	63
TABLEAU 9 : COMPOSITION DE LA SPECIALITE ARTICOOOL DU LABORATOIRE VITASANTIS. (83).....	96
TABLEAU 10 : COMPOSITION DE LA SPECIALITE CHONDRO-AID FORT DU LABORATOIRE ARKOPHARMA.....	97
TABLEAU 11 : COMPOSITION DE LA SPECIALITE GCA 2700 DU LABORATOIRE SANTE VERTE. (85).....	97
TABLEAU 12 : COMPOSITION DE LA SPECIALITE ARTICULATIONS DU LABORATOIRE YSONUT. (89) .....	99

## Introduction

Mon choix pour ce sujet a été un choix de cœur, le but était de compléter mes connaissances sur ces pathologies arthrosiques complexes afin de mieux les appréhender moi-même au comptoir plus tard, et de montrer aussi les dangers de l'automédication et la nécessité d'un conseil adapté lorsqu'une personne polymédiquée s'intéresse à la phytothérapie ou encore à l'aromathérapie.

Pour moi, ces pathologies sont un fléau, lorsque l'esprit ne peut plus commander le corps, il se perd lui-même et je trouve donc nécessaire pour le pharmacien d'entrer en compte dans le parcours de prise en charge de ces patients afin de les aider au mieux, que ce soit de par leurs questionnements ou leur désir d'agir face à leur propre pathologie.

## **Partie I**

~~~~~

### **Physiopathologie de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.**

~~~~~

# 1. L'articulation, composants et fonctionnement.

Une articulation est une jonction entre deux parties du squelette. Elle comprend plusieurs organes œuvrant ensemble pour la mobilité de ce dernier. Parmi ces organes, on va retrouver de part et d'autre un os sous chondral et du cartilage articulaire. Ces deux pièces sont associées par la présence d'une capsule articulaire composée d'une membrane synoviale remplie de liquide, la synovie, permettant la lubrification de l'articulation. Pour consolider l'articulation, des ligaments et tendons joignent les deux parties du squelette, et autour de celles - ci, on peut voir une musculature qui va permettre le mouvement de l'ensemble.

## 1.1. L'os sous chondral

C'est l'une des parties du squelette de l'articulation, il se situe dans l'épiphyse des os longs en dessous du cartilage articulaire. C'est un tissu minéralisé, peu vascularisé et lisse, composé d'une partie spongieuse interne appelée "os trabéculaire" et d'une enveloppe externe dense appelée "os cortical". Ce tissu allie ainsi robustesse et souplesse pour résister aux contraintes mécaniques de la mobilité de l'articulation. C'est un tissu vivant dont l'homéostasie est assurée par les ostéoblastes et ostéoclastes, cellules ayant la capacité respective de former et détruire l'os.

## 1.2. Le cartilage.

Le cartilage est un tissu conjonctif souple composé de chondrocytes et d'une matrice extra cellulaire. Les chondrocytes sont des cellules issues de la différenciation de chondroblastes et qui vont synthétiser les composants de la matrice extracellulaire comme le collagène (II, IX et XI). Ce tissu a pour but de transmettre et répartir les charges lorsque les articulations sont sollicitées. Le cartilage a pour caractéristique de n'être ni innervé, ni vascularisé : l'absence de nerfs, et surtout celle de vaisseaux, explique qu'il se répare difficilement de manière spontanée à l'âge adulte.

## 1.3. La membrane synoviale et la bourse séreuse.

La membrane synoviale représentant la couche interne de la capsule articulaire, est un tissu conjonctif aréolaire qui permet de fermer la capsule contenant le liquide synovial. Ce tissu conjonctif est composé de fibres élastiques, de cellules adipeuses et de synoviocytes. Elle sécrète le liquide synovial qui lubrifie et nourrit le cartilage. Elle a donc des fonctions mécaniques mais aussi de défense contre les infections et l'inflammation car les synoviocytes agissent comme des cellules macrophages pour nettoyer les débris cartilagineux ou infectieux de la capsule articulaire. La bourse séreuse quant à elle est un sac de stockage de liquide synovial qui lubrifie les ligaments et muscles à l'extérieur de la capsule articulaire lors de la mobilisation de l'articulation.

## 1.4. Les ligaments, tendons et muscles.

Les ligaments sont des tissus conjonctifs fibreux très solides qui relient deux os entre eux et limitent le mouvement de l'articulation pour qu'il ne soit pas délétère. Les tendons quant à eux, relient un os et un muscle pour les associer et permettre un mouvement, c'est un tissu conjonctif dense. Enfin le muscle est un organe composé de fibres musculaires et de tissu conjonctif, il va par la consommation d'ATP pouvoir se contracter ou se relâcher afin d'induire un mouvement de l'os sur lequel il est fixé. De par le déclin du corps lié à l'âge ou des pathologies spécifiques, les articulations se dégradent et sont le siège d'une inflammation récurrente qui à terme crée un handicap aux personnes atteintes. L'inflammation, qui doit être à la base une réaction physiologique du corps, devient dans ce cas délétère (elle croît et ne peut plus être autorégulée) et déclenche une destruction progressive des composants de l'articulation, entraînant une perte de mobilité, des douleurs, des rougeurs, de la chaleur et des oedèmes.

## 2. **L'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.**

### 2.1. L'arthrose.

Par définition, et ce selon l'Organisation Mondiale de la Santé :

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

En effet, une articulation est un ensemble pluri-tissulaire mélangeant cartilage, synoviale et os. Ces tissus ont un fonctionnement synergique et leur évolution dépend des contraintes de chacun.

Lors d'un traumatisme, quelle qu'en soit l'origine, des débris de la matrice cartilagineuse sont libérés au niveau de la synoviale entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces marqueurs ainsi libérés attirent les cellules immunitaires, notamment les macrophages, qui eux même vont induire l'apoptose de chondrocytes ainsi que des cellules de l'os sous-chondral, dont les débris se



implique une libération croissante de marqueurs pro-inflammatoires (cytokines, prostaglandines, TNF- $\alpha$ ) ce qui crée chez les patients des épisodes de “crises” avec l'apparition des symptômes connus (gonflements, douleurs, rigidité articulaire, et à long terme une déformation articulaire).

Une articulation normale comporte du cartilage et une membrane synoviale qui tapisse tous les tissus fibreux (ligaments, tendons, capsules) servant à unir les extrémités osseuses. La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une synovite agressive, c'est-à-dire l'inflammation de la membrane synoviale. On observe d'abord la présence de quelques cellules inflammatoires, la multiplication des vaisseaux, puis un épaissement considérable du tissu synovial quelquefois appelé « pannus ». La membrane synoviale comporte alors de nombreuses couches au lieu d'une seule : le tissu synovial et sous-synovial sont infiltrés par de très nombreuses cellules inflammatoires, monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles.

Ces cellules vont détruire les structures alentours : le cartilage, qui s'érode et s'amincit, et l'os au sein duquel apparaissent des encoches ou des géodes, et qui se déminéralise tout autour de l'articulation. Rapidement, les tendons et les ligaments peuvent être aussi attaqués et se rompre.

## 2.3. La réaction inflammatoire.

La réaction inflammatoire n'est pas spécifique de l'articulation, en effet, elle est pour le corps un mécanisme de défense contre un agent considéré comme pathogène (virus, bactérie, corps étranger) et permet d'activer une réponse immunitaire en le stimulant pour conclure par l'éradication de ce pathogène et le retour à l'état d'origine. Cette réaction se doit donc d'être rapide et temporaire, mais aussi elle doit être sélective et savoir identifier avec exactitude l'agent pathogène et les cellules du soi (pour ne pas endommager des tissus sains). Elle comprend deux étapes avec d'une part l'inflammation et l'activation de l'immunité innée, et d'autre part avec un peu de délai, l'activation de l'immunité adaptative, plus sélective du pathogène.

Pour arriver à une telle coordination, le corps se doit de communiquer par le biais d'intervenants, que ce soit des facteurs que certaines cellules vont exprimer, ou des stimulations qui vont parachever à une cascade réactionnelle telle qu'on la connaît. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, responsable d'effets délétères, mais il s'agit là du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité. C'est pourquoi on s'intéresse à cette dernière car elle est un pilier que l'on va pouvoir moduler dans le cadre pathologique pour diminuer les séquelles et symptômes et augmenter le confort de vie du patient.

### 2.3.1. Les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire.

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules responsables de la défense de l'organisme et constituent un pool immunitaire. La production de ces polynucléaires est médullaire à partir de cellules souches pluripotentes, il existe une production basale, production qui augmente en cas de besoin (en cas d'infection par exemple ou lors d'une déplétion due à une chimiothérapie ou autre). Leur maturation et leur prolifération sont contrôlées principalement par 2 cytokines : GM-CSF et G-CSF. La maturation de ces cellules nécessite environ 5 jours et leur durée de vie est de 2 jours. Le rôle dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- des récepteurs chimiotactiques qui vont générer la migration des polynucléaires neutrophiles vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
  
- récepteurs pour les opsonines : nécessaires à l'activation du complément.
  
- récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales.

Une fois activés, les polynucléaires neutrophiles synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules (lysosomes), qu'ils vont libérer soit à l'intérieur même de la cellule pour agir sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extracellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, myéloperoxydase, protéinase-3, chondroïtine-sulfate, héparine-sulfate, collagénase, phosphatase acide et alcaline, lactoferrine, PAF, eicosanoïdes (TXB<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, 5-HETE), ainsi que des radicaux libres oxygénés.

Les monocytes et les macrophages (circulants ou tissulaires) constituent le système des phagocytes mononucléés. Toutes ces cellules dérivent des monocytes circulants d'origine médullaire. Les monocytes ont une durée de vie courte : environ 24 heures, alors qu'à l'inverse, les macrophages ont une durée de vie longue : 2 à 4 mois.

De nombreuses situations engendrent l'activation des macrophages : rencontre avec un micro-organisme, avec une particule inerte, avec un produit de dégradation tissulaire ou liaison avec un ligand naturel pour un de leurs récepteurs que ce soit un anticorps, des hydrates de carbone, de la thrombine, fibrine, ou encore des facteurs de croissance (CSF, M-CSF, GM-CSF). Les cytokines (IL1, IL6, IL10, TNF $\alpha$ , Interférons), parathormone, calcitonine vont aussi activer ces derniers.

L'activation des macrophages a pour conséquence la phagocytose, qui est un processus beaucoup plus lent que celle des polynucléaires neutrophiles. La digestion du matériel phagocyté est souvent incomplète et les restes vont être ultérieurement présentés aux lymphocytes T par des molécules HLA de classe II exprimés à la surface de certaines cellules appelées cellules présentatrices d'antigènes (elles vont permettre la mise en place de l'immunité adaptative). Les macrophages permettent aussi la libération de nombreux produits de sécrétion intervenant dans les mécanismes de l'inflammation : enzymes (metalloprotéases), cytokines (Interleukines, prostaglandines, histamines), composants du complément, composants de la coagulation, radicaux libres. Ces produits de sécrétion vont pérenniser le bon déroulement de la réaction inflammatoire en impliquant d'autres cellules.

Les cellules endothéliales au niveau des vaisseaux de petit et moyen calibre vont quant à elles jouer un rôle actif tout aussi important au cours de l'inflammation. Entre autres, elles vont gérer l'état de jonction des cellules entre elles et avec la matrice extracellulaire, contrôler le passage des liquides et des macromolécules de l'espace intra-vasculaire vers les tissus interstitiels. Elles vont régir le tonus vasculaire et la vasomotricité en régulant les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux grâce à des molécules produites par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces molécules favorisent soit la vasoconstriction (endothéline-1, thromboxane A<sub>2</sub>) soit la vasodilatation (monoxyde d'azote NO, prostaglandines). La production de ces molécules vasoactives est elle-même soumise à l'action de différents médiateurs de l'inflammation comme la thrombine, la bradykinine, l'histamine, les eicosanoïdes, les cytokines et les facteurs de croissance (IL1, TNF (Tumor Necrosis Factor), TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor)).

La capacité des cellules endothéliales pour produire à la fois des molécules prothrombiniques (facteur VIII de l'hémostase, thromboxane A2, facteur V...) et des molécules antithrombotiques (héparane sulfate, PGI-2, NO, thrombomoduline, protéine S, activateurs du plasminogène...) permet le contrôle de l'équilibre fibrinofibrinolyse. De plus, les cellules endothéliales sont capables de lier et d'activer certains facteurs plasmatiques de la coagulation (facteur IX, X, XII, facteur tissulaire...).

Ces cellules sont aussi responsables de la migration des leucocytes de l'espace vasculaire vers les espaces interstitiels en modulant leur sécrétion de chimiokines : IL8, IL10 par exemple. Enfin, elles participent aux phénomènes de réparation post-inflammatoire par la production de protéines matricielles et de différentes protéases.

D'autres cellules jouent un rôle, comme les plaquettes, qui sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité pro-inflammatoire à savoir les eicosanoïdes ou encore le thromboxane A2. Les plaquettes participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor), d'EGF (Epidermal Growth Factor) et de PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Les fibroblastes de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, eux, produisent au cours de la réaction inflammatoire des enzymes de destruction de la matrice : collagénases, gélatinase, stromélysine, cathepsines, sérine protéase... Ils participent aussi aux phénomènes de cicatrisation par la production de différents constituants de la matrice (collagènes, protéoglycanes, fibronectine, élastine).

Les polynucléaires éosinophiles agissent au cours des phénomènes allergiques mais aussi au cours des processus inflammatoires. Activés alors par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation, ils produisent à leur tour différentes molécules favorisant l'inflammation : eicosanoïdes, phospholipase, cytokines (IL1, TNF $\alpha$ ...).

Les basophiles, cellules circulantes, et les mastocytes, cellules tissulaires, qui sont capables de libérer plusieurs médiateurs importants de la réaction immuno-allergique et inflammatoire : histamine, sérotonine, leucotriène.

Les lymphocytes interviennent principalement dans les mécanismes de l'immunité mais ils participent à la réaction inflammatoire par leur production de différentes cytokines.

### 2.3.2. Les médiateurs cellulaires de la réaction inflammatoire.

La description des cellules intervenant au cours de l'inflammation laisse imaginer le nombre important de médiateurs intervenant dans les différentes étapes de l'inflammation. Ces médiateurs peuvent être décrits sous la forme d'une part de systèmes d'activation plasmatique et d'autre part de médiateurs cellulaires. Nous

allons décrire ici les médiateurs les plus importants sur lesquels on peut jouer aujourd'hui en termes de traitement médicamenteux.

Tout d'abord l'histamine, qui est synthétisée essentiellement dans les basophiles et les mastocytes, et qui est stockée dans les granules cytoplasmiques. Elle est libérée si la cellule est activée par un complexe allergène-IgE, par une anaphylatoxine ou la substance P. L'histamine peut ensuite réagir par l'intermédiaire de 3 types de récepteurs spécifiques : H1, H2 et H3. C'est par l'intermédiaire des récepteurs H1 que l'histamine intervient dans la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T, les polynucléaires, les basophiles et les mastocytes possèdent à leur membrane de tels récepteurs H1. L'histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'œdème, de prurit et de production d'eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes quant à eux sont des composés qui dérivent de l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides membranaires des cellules inflammatoires sous l'action des phospholipases A2. Deux grandes variétés d'enzymes interviennent sur le métabolisme de l'acide arachidonique : les lipo-oxygénases induisent la formation des leucotriènes : LTB4, LTC4, LTD4 et LTE4.

Les cyclooxygénases génèrent la formation des prostaglandines (PGI2 ou prostacycline, PGE2, PGD2) et des thromboxanes (TXA2 et TXB2). Il a été récemment mis en évidence l'existence de 2 types de cyclooxygénases : la COX1 et la COX2. La COX1 est dite constitutive. Elle fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques : agrégabilité plaquettaire, protection de la muqueuse gastro-duodénale, régulation du flux sanguin rénal. A l'inverse, la COX2 est dite inducible. Elle n'est active que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire.

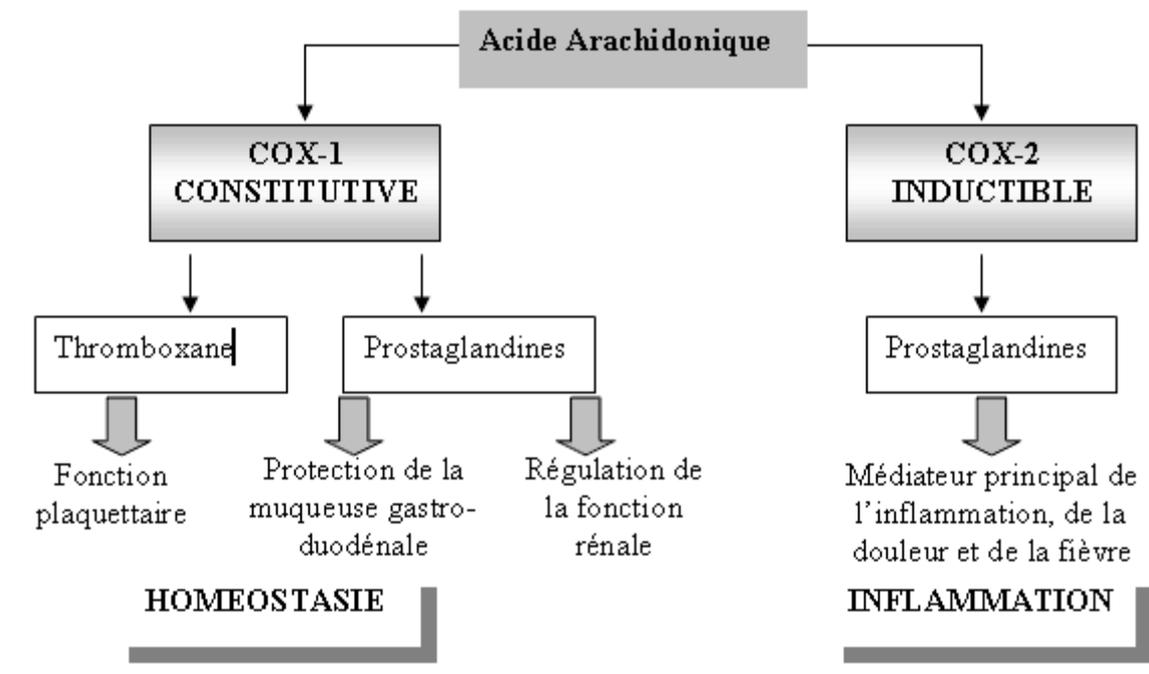


Figure 2 : Actions respectives des cyclooxygénases 1 et 2. (2)

Ces prostaglandines et prostacyclines agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux et sont responsables de vasodilatations, d'augmentations de la perméabilité, d'œdèmes (PGE2 et la PGI2).

La PGE2 facilite l'action des médiateurs de la douleur. Elle inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines, diminue la production d'IL2 (Interleukine 2) par les lymphocytes.

Le leucotriène B4 est le plus important des leucotriènes formés par la lipo-oxygénase. Il est l'agent chimiotactique des polynucléaires le plus puissant. Il active les phagocytes.

Le thromboxane A2 entraîne une vasoconstriction et favorise l'agrégabilité des plaquettes.

Les radicaux libres interviennent dans l'inflammation aussi, en effet, les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes  $O_2^{\cdot-}$ , eau oxygénée  $H_2O_2$  et radicaux hydroxyles  $\cdot OH$ .

Environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial est transformé en radicaux superoxydes  $O_2^{\cdot-}$ , lors de la première réduction électronique de l'oxygène. La dégradation de ces radicaux est contrôlée par des systèmes de défense, les antioxydants, qui s'adaptent au taux de radicaux présents. Ainsi, la production des radicaux superoxydes est régulée par des métalloenzymes, les superoxydes dismutases (SOD), qui catalysent leur dismutation en peroxyde d'hydrogène,  $H_2O_2$ .

Bien que le peroxyde d'hydrogène ne soit pas en soi un radical mais une molécule, il est lui-même toxique et capable de donner naissance, *via* des réactions de type « réaction de Fenton », à la plus délétère des espèces radicalaires du stress oxydant, le radical hydroxyle  $\cdot\text{OH}$ . La quantité de peroxyde d'hydrogène est régulée par l'enzyme héminique catalase (CAT) qui accélère sa dismutation, et par la glutathion peroxydase (GPx) qui catalyse sa réduction par le glutathion. Il possède un fort pouvoir réducteur et peut également chélater les ions  $\text{Cu}^{2+}$  et ainsi limiter leur participation à la génération d'ERO par les réactions de type Fenton. Toutefois, il existe également d'autres ERO, dit secondaires, comme les radicaux peroxydes  $\text{RO}_2\cdot$ , les hydroperoxydes  $\text{RO}_2\text{H}$  et les radicaux alkoxydes  $\text{RO}\cdot$ . En parallèle de la production d'ERO par le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, la plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxydes  $\text{O}_2^{\cdot-}$  via une activité NAD(P)H oxydase membranaire (NOX).

Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et de favoriser la cytolyse.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases. L'activation de certaines d'entre elles inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires comme la vasodilatation, la formation d'œdèmes, la formation d'érythèmes.

Les cytokines sont une famille de glycoprotéines solubles agissant comme des médiateurs intercellulaires. Synthétisées et libérées par leur cellule d'origine sous l'influence de stimulus variés, elles délivrent leurs messages en réagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et agir sur un nombre important de cibles différentes.

Elles interviennent dans les mécanismes de l'inflammation et de l'immunité. Au moins 40 cytokines ont été décrites à ce jour mais nous citerons celles qui ont un rôle majeur ou pour lesquelles une action thérapeutique est possible :

- L'IL1 (L'interleukine-1) existe sous deux formes moléculaires,  $\text{IL1}\alpha$  et  $\text{IL1}\beta$  différant par leur séquence d'acides aminés mais ayant les mêmes propriétés biologiques. Néanmoins, l' $\text{IL1}\alpha$  aurait essentiellement des actions de messenger intracellulaire, l' $\text{IL1}\beta$  assurant les activités extracellulaires. Elle est produite principalement par les cellules du système des phagocytes mais aussi par les lymphocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les kératinocytes, les fibroblastes. L'IL1 est la seule cytokine à être synthétisée puis stockée dans la cellule sous forme d'un précurseur inactif. L'action d'une enzyme, l' $\text{IL1}\beta$ -convertase, est nécessaire à la formation de l' $\text{IL1}\beta$  active, celle-ci agissant sur les cellules cibles par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique  $\text{IL1-R}$ . Les activités biologiques de l'IL1 sont nombreuses et importantes, locales et systémiques, elle active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation :

gène de la phospholipase A2, gène de la COX2, gène de différentes cytokines et chimiokines, gène des molécules d'adhésion, gène des NO-synthase notamment. De plus, elle agit sur le système nerveux central en créant fièvre, anorexie et stimule la production de CRH, d'ACTH, d'endomorphines, et de vasopressine.

L'IL1 stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes, à savoir le fibrinogène, la protéine sérum amyloïde A, les composants du complément ou encore la protéine C-réactive ou (CRP). Elle a des effets sur l'hématopoïèse en activant plusieurs facteurs stimulateurs de colonies (CSF) : granulocytose, hyperplaquettose, favorise la résorption osseuse ainsi que la prolifération de fibroblastes, kératinocytes, cellules mésangiales et de fibres musculaires lisses.

- Les facteurs de nécrose tumorale : TNF $\alpha$  et TNF $\beta$ .

Le TNF $\beta$  est produit exclusivement par les lymphocytes, à l'inverse, le TNF $\alpha$  est produit par de nombreuses cellules : macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, kératinocytes, cellules mésangiales, épithéliales, endothéliales, basophiles et mastocytes, polynucléaires neutrophiles, et éosinophiles ou encore fibroblastes. Il intervient de façon prépondérante dans l'inflammation et agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique dont il existe deux formes : TNF-R1 et TNF-R2. La présence d'une forme soluble du TNF-R constitue un système de régulation important, la synthèse du TNF-R étant sous le contrôle du TNF lui-même.

Les actions du TNF dans les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation s'exercent sur de nombreux types cellulaires et sont diverses. Certaines de ces actions sont communes avec celles de l'IL1 et se font en synergie.

Actions sur les cellules de l'immunité	Actions sur autres types cellulaires	Actions in vivo
<i>Monocytes-Macrophages</i>	<i>C. endothéliales vasculaires</i>	<i>Système nerveux central</i>
Active et auto-induit la production de TNF.	Module l'angiogénèse.	Fièvre.
Induit la synthèse de cytokines et de prostaglandines.	Augmente la perméabilité.	Anoréxie.
Induit le chimiotactisme et la transmigration.	Supprime la prolifération.	Anomalies de la sécrétion des hormones hypophysaires.
Stimule le métabolisme.	Induit la NO synthase.	
Inhibe la différenciation.	Induit la production de diverses cytokines: IL1, IL3, G-CSF, GM-CSF.	
Supprime la prolifération.	Induit la prostacycline.	
	Induit E-selectine, ICAM, VCAM.	
<i>Polynucléaires neutrophiles</i>	<i>Fibroblastes</i>	<i>Cardiovasculaire</i>
Augmente la capacité de phagocytose.	Induit la prolifération.	Etat de choc.
Augmente la production de superoxyde.	Induit IL1, IL6, LIF.	Fuite capillaire.
Augmente l'adhérence à la matrice extra-cellulaire.	Induit la synthèse de métalloprotéases.	
	Inhibe la synthèse de collagène.	
<i>Lymphocytes</i>	<i>Adipocytes</i>	<i>Gastro-intestinal</i>
Induit la formation de superoxyde par les B.	Augmente la libération d'acides gras libres.	Ischémie. Colite.
Induit l'apoptose des lymphocytes T matures.	Supprime la lipoprotéine lipase.	Nécrose hépatique.
Active la migration des T cytotoxiques.		Inhibition de la synthèse de l'albumine.
		Diminution de la catalase hépatique.
	<i>Cellules endocrines</i>	<i>Métabolique</i>
	Stimule l'ACTH et la prolactine.	Catabolismes lipidique et protéique accrus.
	Inhibe TSH, FSH et GH.	Résistance à l'insuline.
		Libération des hormones du stress.
		<i>Inflammatoire(Autres)</i>
		Active la cytotoxicité.
		Augmente la fonction NK.

Tableau 1 : récapitulatif des actions du TNF $\alpha$ . (3)

Son action dans la réaction inflammatoire est majeure c'est pourquoi ce facteur fait partie des cibles thérapeutiques.

- L'interleukine-6 (IL6), l'interleukine-8 (IL8) et l'interleukine-10 (IL10).  
L'IL6 est produite par la plupart des cellules (monocytes, fibroblastes, synoviocytes, ostéoblastes...) en réponse à des stimulus variés comme certains agents infectieux ou leurs composants. Le récepteur pour l'IL6 est exprimé sur de nombreuses cellules lymphoïdes et non lymphoïdes.  
L'IL6 intervient en stimulant la production hépatocytaire des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : CRP, sérum amyloïde A, haptoglobine, fibrinogène,  $\alpha$ 1-antitrypsine,  $\alpha$ 2-macroglobuline... Cependant l'IL6 diminue la production d'IL1 et stimule la production de molécules intervenant dans les processus de réparation tissulaire : inhibiteurs des collagénases, IL1-Ra.  
L'IL6 intervient aussi dans les mécanismes de l'immunité en favorisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, en stimulant la prolifération des lymphocytes T en association avec l'IL2 et en favorisant la génération de lymphocytes T cytotoxiques.

L'IL8 est une chimiokine dont la propriété principale est d'attirer les leucocytes circulant vers un foyer inflammatoire. De nombreuses cellules stimulées par l'IL1 ou les  $\text{TNF}\alpha$  (monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales, hépatocytes...) produisent de l'IL8. Les polynucléaires neutrophiles sont la cible privilégiée de l'IL8 par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique nommé IL8-R. L'IL8 induit le chimiotactisme et l'activation des polynucléaires avec induction de cyclooxygénase, de lipo-oxygénase et de NO-synthase.

L'IL10 est une cytokine régulatrice produite à la fois par les lymphocytes T et par les monocytes. Elle inhibe la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (macrophages, monocytes) et freine la production de différentes cytokines :  $\text{TNF}\alpha$ , IL1, IL6, IL8.

Ces cytokines comptent parmi les principales, mais il en existe d'autres ayant d'autres fonctions mineures.

### 3. Les mécanismes lésionnels impliqués dans la symptomatologie.

Pour le moment on définit plusieurs mécanismes lésionnels aboutissant à une pathologie arthrosique.

#### 3.1. Les mécanismes enzymatiques.

Ils résultent de la sécrétion d'enzymes protéolytiques qui vont dégrader le cartilage.

Le cartilage est composé de "*chondrocytes*", des cellules différenciées qui ne se renouvellent que très peu. Ces cellules sont insérées dans des logettes appelées "*chondroplastes*" et baignent dans un liquide, la matrice extracellulaire, riche en eau, en fibres de collagène et en protéoglycanes. C'est un tissu non innervé et non vascularisé qui se nourrit via la matrice extracellulaire et le liquide synovial articulaire qui lui apporte les nutriments nécessaires à sa survie. Il a une fonction de tampon au niveau articulaire pour diminuer la pression sur celles-ci.

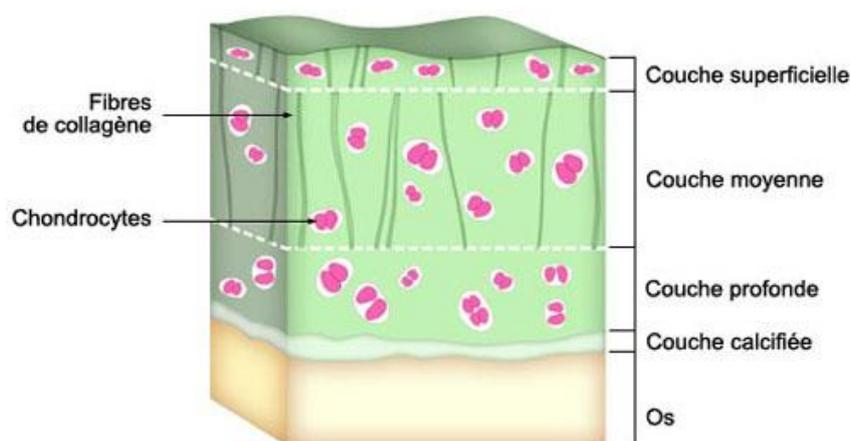


Figure 3 : Schématisation de la composition d'un cartilage. (4)

Ces chondrocytes sécrètent de manière générale des métalloprotéases sous forme inactive. C'est une famille d'enzymes qui a pour but d'induire un recyclage des protéines ou fibres de collagène en excès afin d'assurer l'homéostasie tissulaire. On retrouve ces enzymes dans des mécanismes physiologiques comme la cicatrisation, mais aussi dans l'arthrose car une hyper pression exercée sur une articulation aboutit à des lésions au niveau des chondrocytes, créant une entrée plus forte de liquide synovial et de matrice extracellulaire induisant une hyper nutrition du cartilage. Les chondrocytes en réponse à ce dérèglement vont alors sécréter plus

d'enzymes et du fait d'une nutrition plus importante, vont se multiplier plus efficacement dans un premier temps.

Le cartilage s'épaissit pour pallier la rupture préalable mais parallèlement à cela, les métalloprotéases vont s'activer et dégrader la matrice extracellulaire et les fibres de collagène. Avec le temps, les chondrocytes vont s'essouffler et leur renouvellement va s'estomper alors que les enzymes vont continuer de dégrader leurs substrats. Ce déséquilibre va fragiliser le cartilage et entraîner des lésions plus profondes avec libération de facteurs rhumatoïdes mettant en cause un second mécanisme.

### 3.2. Les mécanismes de phagocytose.

Dans les articulations et notamment dans le liquide synovial, il y a une accumulation de macrophages et de monocytes suite aux antigènes (appelés facteurs rhumatoïdes) présents à cet endroit qui vont entraîner leur recrutement. La réponse immunitaire innée (phagocytose par les macrophages et monocytes) va induire une libération de marqueurs pro-inflammatoires (par libération de cytokines notamment l'interleukine 1 et de prostaglandines) créant au niveau local une inflammation articulaire avec gonflements, douleurs, rougeurs et chaleur. Ce mécanisme trop fortement activé peut engendrer une érosion des tissus alentour et une activation étendue de ce phénomène par libération de métalloprotéases ou d'espèces radicalaires comme le monoxyde d'azote (NO).

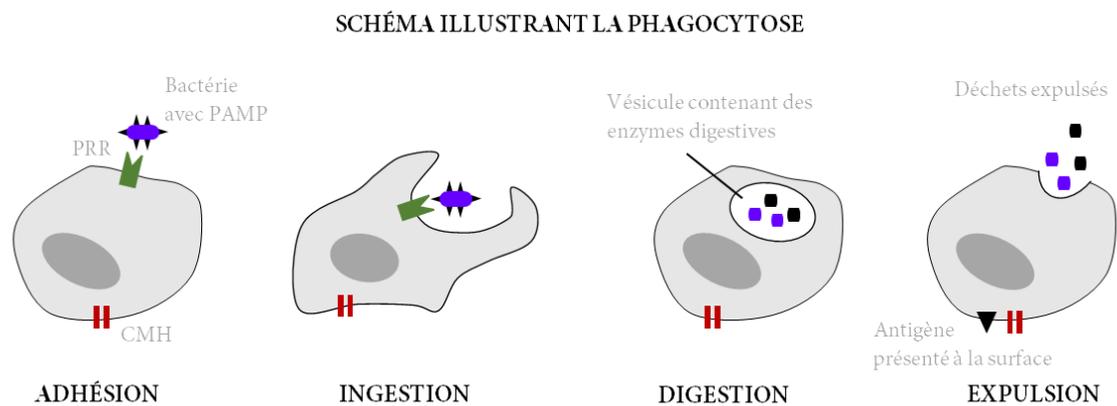


Figure 4 : Schématisation de l'étape de phagocytose dans le processus de réponse immunitaire innée. (5)

### 3.3. Les mécanismes à médiation cellulaire.

Les marqueurs ainsi libérés dans le liquide synovial (Interleukines 1, interleukines 6, TNF- $\alpha$ ) vont permettre la mise en place d'une réponse adaptative spécifique des facteurs rhumatoïdes. A savoir la production concomitante de lymphocytes B et lymphocytes T.

Les lymphocytes B, à l'origine des plasmocytes par différenciation vont se mettre à produire des immunoglobulines de type G spécifiques dirigées contre les cellules ou protéines porteuses des facteurs rhumatoïdes qui sont les antigènes impliqués. Ces immunoglobulines de type G vont former avec les antigènes des complexes immuns activant une réponse immunitaire (phagocytose, activation des lymphocytes NK ou du complément) pour éradiquer l'antigène ciblé.

Les lymphocytes T eux, vont maturer et se diriger contre ces mêmes cibles pour les détruire par cytotoxicité.

C'est le stade où coexistent des signes inflammatoires (arthrites et ténosynovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas.

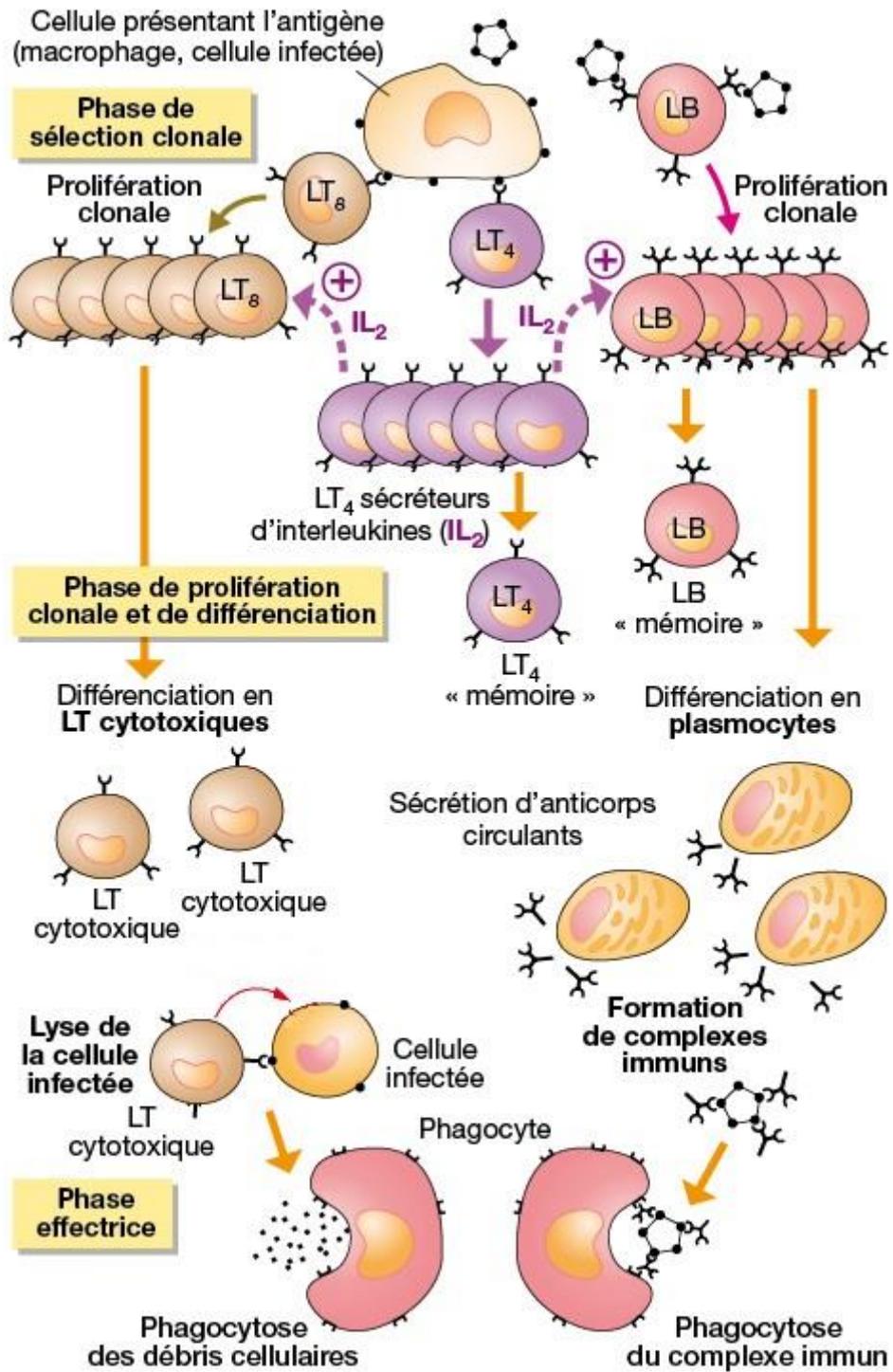


Figure 5 : Schéma récapitulatif de l'immunité adaptative (formation de lymphocytes et domaine d'action). (6)

Tous ces mécanismes aboutissent à la symptomatologie et aux critères de diagnostic connus d'une pathologie arthrosique.

## 4. Épidémiologie.

### 4.1. L'arthrose en France.

En grande majorité, ces manifestations apparaissent au niveau de la colonne vertébrale (sur les vertèbres cervicales ou lombaires), du genou appelées gonarthroses, du poignet, notamment l'articulation proximale du pollex ou encore les interphalangiennes des doigts longs. La hanche (coxarthrose) et la cheville sont aussi touchées.

Les plus invalidantes affections au quotidien semblent être au niveau de la hanche et du genou.

L'arthrose apparaît plutôt chez le sujet âgé (plus de 60% des personnes atteintes ont plus de 50 ans et au-delà de 80 ans, environ 80% de la population est touchée). En France, entre 9 et 10 millions de personnes sont touchées par cette pathologie. Elle atteint plus souvent les femmes que les hommes avec un rapport de près de 3 pour 1 pour les plus de 50 ans.

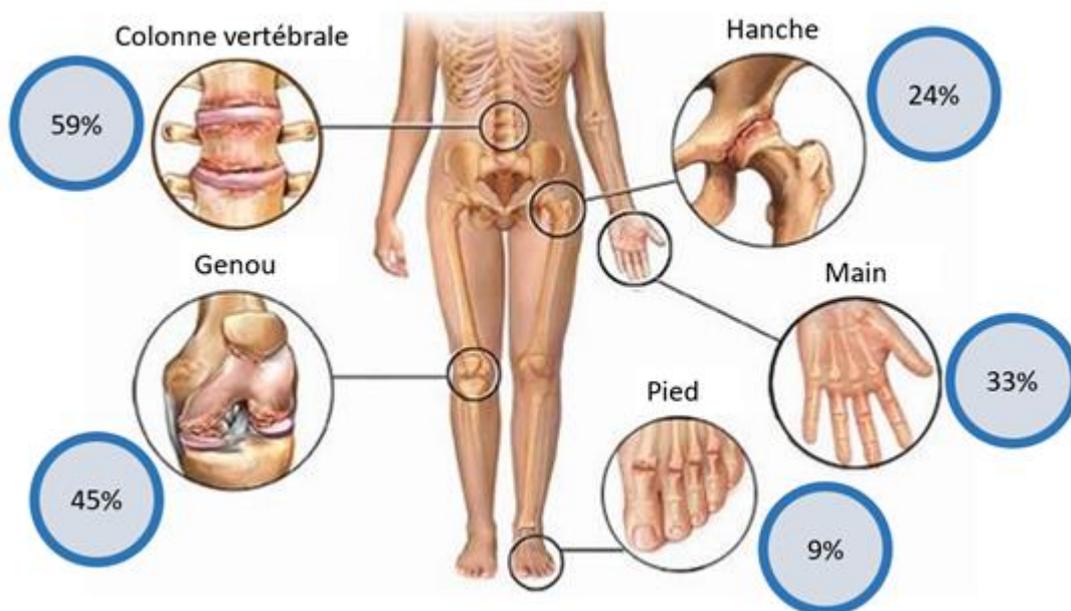


Figure 6 : Illustration des zones articulaires touchées par l'arthrose. (1)

Cette pathologie est plus souvent due :

- Au vieillissement des articulations et du cartilage
- A certains dysfonctionnements métaboliques (obésité, diabète...)
- A un excès de pression sur les articulations (surcharge pondérale, port fréquent de charges lourdes, activité physique trop intense...)

- A l'expression de maladies particulières au niveau articulaire à une simple fragilité naturelle du cartilage

Avec près de 9 millions de consultations, 14 millions d'ordonnances et 300 000 examens radiologiques par an, l'arthrose représente un gros coût pour la sécurité sociale (environ 3 milliards d'euros par an) et ce coût reste en constante augmentation.

#### 4.2. La polyarthrite rhumatoïde en France.

En France, l'incidence annuelle est estimée à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants et la prévalence est de l'ordre de 0,5 %. La polyarthrite peut survenir à tout âge bien qu'elle soit plus fréquente entre 40 et 60 ans, avec une prédominance féminine (environ 80 % des cas).

En termes d'atteintes, elles se répartissent de la manière suivante :

- Atteinte du poignet. L'atteinte des tendons fléchisseurs réalise une tuméfaction de la paume, parfois responsable d'un syndrome du canal carpien.
- Atteinte des avant-pieds. Elle est tout aussi fréquente que celle de la main. Elle est souvent plus précoce. Il peut s'agir d'une déformation du gros orteil en hallux valgus. Les orteils peuvent être déformés en griffe, à l'origine de durillons ulcérés par un conflit pied-chaussure.
- Atteinte de l'arrière-pied. L'atteinte de la voûte plantaire est responsable d'un pied plat valgus "inflammatoire". Une arthrite peut toucher l'articulation tibio-tarsienne, l'articulation sous-astragalienne ou l'ensemble des articulations du tarse.
- Atteinte du genou. L'atteinte est souvent précoce, de type hydarthrodiale (avec épanchement). L'épanchement doit être ponctionné, permettant une analyse du liquide articulaire. L'hydarthrose peut se compliquer d'un kyste poplité, à l'origine de douleurs postérieures ou d'un tableau de pseudo-phlébite par compression des éléments vasculaires du creux poplité. La déformation peut se faire en flexum, à l'origine d'un retentissement fonctionnel très invalidant.
- Atteinte de la hanche. Elle est habituellement tardive et peu fréquente au cours de l'évolution de la maladie. Elle réalise une coxite déminéralisante avec pincement articulaire. Elle est source d'un handicap majeur.
- Atteinte de l'épaule. Elle est fréquente et parfois inaugurale. Elle débute souvent par une bursite sous-acromio-deltoïdienne puis s'étend à la cavité articulaire. Douleur, elle est responsable d'une limitation précoce des amplitudes articulaires.
- Atteinte du coude. Fréquente, elle se traduit par une perte de l'extension. La synovite doit être recherchée entre l'olécrane et la tête du radius. L'articulation peut être le siège d'un épanchement abondant. Synovite et hydarthrose

peuvent être responsables d'une compression neurologique de voisinage : compression du nerf cubital au coude.

- Rachis cervical. Elle est responsable de cervicalgie inflammatoire. Souvent latente cliniquement, elle peut se compliquer de compression médullaire.

Le coût annuel par patient est d'environ de 23 400 € et comprend entre autres les consultations, examens et ordonnances, mais aussi les chirurgies en fonction du stade de la pathologie.



*Figure 7 : Photographie des séquelles induites par la polyarthrite rhumatoïde au niveau des articulations de la main. (7)*

## **Partie II**

~~~~~

**Les recommandations de prise en charge de ces pathologies.**

~~~~~

# 1. L'arthrose.

## 1.1. En pratique aujourd'hui.

En premier lieu, la prise en charge de l'arthrose se fait via une rééducation complémentaire à la mise en place ou au maintien d'une activité physique.

Ceci se fait par des séances de kinésithérapie en programmes personnalisés, qui ont plusieurs objectifs en fonction des besoins :

- Diminuer la douleur par le biais de massages à chaud ou à froid (la chaleur agissant plutôt au niveau musculaire alors que le froid a plus une action sur l'inflammation).
- Maintenir ou retrouver partiellement une amplitude de mouvement au niveau des articulations atteintes. Les massages spécifiques associés à la réalisation de mouvements contrôlés vont permettre un assouplissement articulaire ayant la possibilité d'induire une augmentation de la mobilité et de l'amplitude de flexion-extension de l'articulation ciblée.
- Renforcer la musculature périphérique en mettant en place des exercices physiques réguliers. Le but étant de stabiliser l'articulation et d'éviter les déformations sur le long terme. Cela permet aussi de diminuer les pressions sur le cartilage et donc d'éviter d'empirer le processus de dégradation pathologique.
- De bons étirements sont aussi à préconiser pour limiter les frottements entre les différentes parties d'une articulation.

Le vélo ou encore la piscine sont des activités recommandées en cas d'arthrose et notamment de gonarthrose. Il existe aussi des travaux assistés par des professionnels sur des machines de renforcement (chaise ou presse).

De plus, des cures thermales dans les stations agréées. En effet, la chaleur a un effet sédatif et décontracturant. Associée à la pression hydrostatique, elle vient soulager la douleur liée à l'arthrose et a un effet bénéfique sur le tonus musculaire et articulaire. Le contact transcutané de l'eau permet le passage des oligoéléments vers le cartilage. Pendant la cure thermale, la kinésithérapie et la mobilisation en bassin participent à la rééducation et la mobilité. Et enfin, les modalités thérapeutiques propres au thermalisme (la relaxation, l'éducation à la santé, la consultation de diététiciens, ou les activités sportives) possibles grâce à la disponibilité des patients vont participer à une amélioration durable de leur qualité de vie. (8)

La prise en charge en première intention passe aussi par des rappels de règles hygiéno-diététiques, à savoir conserver une activité physique régulière adaptée aux problèmes articulaires et avoir une alimentation saine et équilibrée.

Viendront ensuite les médicaments antalgiques, en première intention du premier palier (Paracétamol en voie orale) associés à l'utilisation de topiques locaux anti-inflammatoires (Diclofénac) pendant les épisodes de crise.

En cas de persistance des douleurs ou rigidités articulaires malgré ces premières dispositions, il pourrait être envisagé d'utiliser d'autres médicaments.

En seconde intention viendront les anti-inflammatoires non-stéroïdiens à usage systémique pendant les périodes de crise. Ces anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont des inhibiteurs de la voie des cyclo-oxygénases notamment la voie des cyclo-oxygénases 2. Celle-ci libère au niveau local des médiateurs par la transformation de l'acide arachidonique (prostaglandines, prostacyclines) permettant normalement la dilatation des vaisseaux alentours, l'apparition de fièvre, le recrutement de cellules immunitaires comme les macrophages et la régulation du flux sanguin afin de faciliter la cicatrisation (la cyclo-oxygénase 1 intervient dans les processus d'agrégation plaquettaire par la libération de thromboxane). Lors d'une inflammation chronique, cette voie est surexprimée entraînant des effets délétères au niveau local.

En effet, les cellules immunitaires vont phagocytter des tissus sains et libérer des interleukines et prostaglandines perpétuant l'état inflammatoire sur le long terme ce qui fait passer ce dernier d'un statut physiologique à un statut pathologique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS vont donc viser cette voie des cyclo-oxygénases pour diminuer l'inflammation chronique articulaire et éviter que ce processus de cicatrisation ne dégénère et ne devienne incontrôlable.

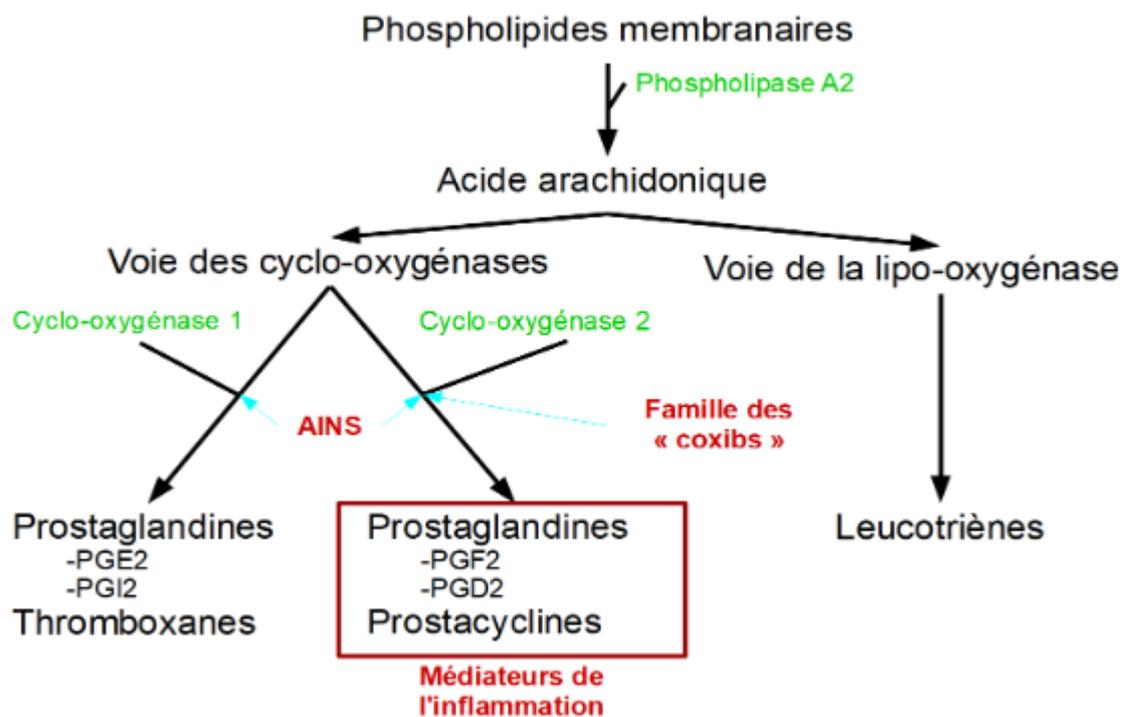


Figure 8 : Schéma réalisé pour décrire la voie métabolique de l'acide arachidonique.

En revanche, l'inhibition de la voie des cyclo-oxygénases inhibe aussi la voie de la cyclo-oxygénase 1, donc comme vu précédemment, cela inhibe l'agrégation plaquettaire (car ils empêchent la formation de thromboxane) mais aussi la transformation en prostaglandines notamment le PGE2 ou prostaglandines E2 nécessaires à la production de la muqueuse gastrique. La muqueuse de l'estomac étant moins produite, il existe par la prise de ces anti-inflammatoires un risque de douleurs gastriques voire d'ulcérations digestives à long terme.

On pourrait tenter de ne cibler que la voie des cyclo-oxygénases 2 et c'est le cas de la famille des "coxibs" (célécoxib, étoricoxib) mais d'autres effets indésirables apparaissent avec cette classe médicamenteuse notamment des effets cardiaques avec l'inhibition exclusive de la cyclo-oxygénase 2 qui provoquerait un déséquilibre de synthèse entre prostaglandines vasodilatatrices et prostaglandines vasoconstrictrices (issues des voies de la cyclo-oxygénase 1 et 2) à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle et de la vasoconstriction coronaire aboutissant à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Cette famille est donc utilisée avec parcimonie et on préférera sur le long terme associer un AINS à un protecteur gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons.

Ces médicaments, ayant pour suffixe "prazole", agissent au niveau des pompes à protons de l'estomac. Ces dernières sont responsables de la libération d'ions  $H^+$  dans la lumière de l'estomac afin de diminuer le pH gastrique et la digestion du bol alimentaire. En empêchant ce transfert ionique, on comprend que le pH gastrique va augmenter, rendant les sucs gastriques moins acides. Le but ici est de lutter contre la diminution de la protection de l'estomac par la prise d'anti-inflammatoires. La muqueuse gastrique tapisse les parois de l'estomac pour le protéger de ses propres sécrétions, elle joue le rôle de barrière mais comme vu précédemment, lors de la prise d'anti-inflammatoires, la diminution de production de prostaglandines PGE2 aboutit à une diminution de production de cette muqueuse gastrique, l'estomac va donc être érodé par ses propres sucs digestifs, ce qui peut provoquer à terme des ulcérations digestives. Si on augmente le pH gastrique, on diminue l'érosion des parois de l'estomac et donc le risque d'ulcération. (9)

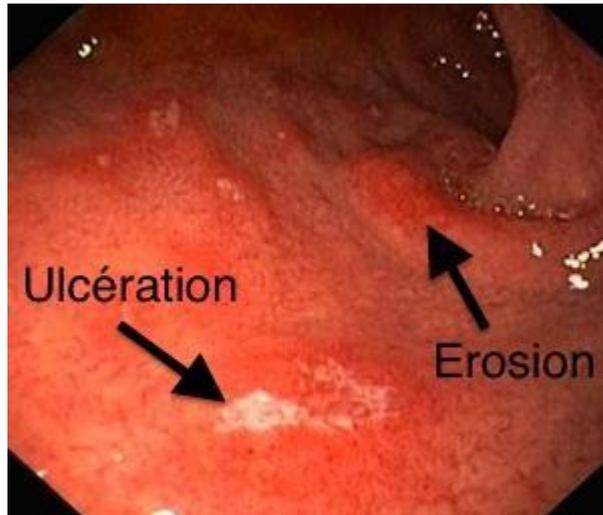


Figure 9 : Imagerie des différents stades de l'ulcère gastro-duodéal (9)

Si l'efficacité de ces traitements s'avère insuffisante, avant de parler de la pose de prothèse, les anti douleurs vont être modifiés :

- En voie orale, il faudra retourner sur du paracétamol mais l'associer avec des antalgiques opioïdes comme la codéine ou le tramadol. Ces traitements agissent au niveau des récepteurs morphiniques avec une activité agoniste sur les récepteurs  $\mu$ . Leur but est de contrôler le système nerveux périphérique et central pour modifier le seuil de sensibilité à la douleur et perturber le message nociceptif envoyé au cerveau afin d'apaiser la sensation douloureuse. Ces opioïdes jouent donc un rôle sur plusieurs endroits du corps :
  - D'abord au niveau périphérique sur les connexions synaptiques allant vers la moelle épinière. En pré-synaptique, l'action de l'opiacé sur le récepteur  $\mu$  va permettre de diminuer la libération de neurotransmetteurs comme la substance P, le glutamate dans la fente synaptique et donc cela va diminuer la réponse post-synaptique. Quant aux neurones post-synaptiques, les traitements opioïdes vont hyperpolariser la cellule et diminuer l'excitabilité neuronale, ce qui induit une diminution de la transmission d'un signal au niveau des neurones nociceptifs.
  - Puis au niveau supra-spinale, la transmission des signaux nociceptifs est aussi diminuée par les mêmes mécanismes qui se répercutent plus haut dans le système nerveux.
  - Au niveau du cerveau, l'agonisme des opioïdes aux récepteurs  $\mu$  morphiniques va engendrer une euphorie, une impression de bien-être par action sur le cortex et le thalamus et des symptômes de sédation. Il en résulte une indifférence à la douleur.

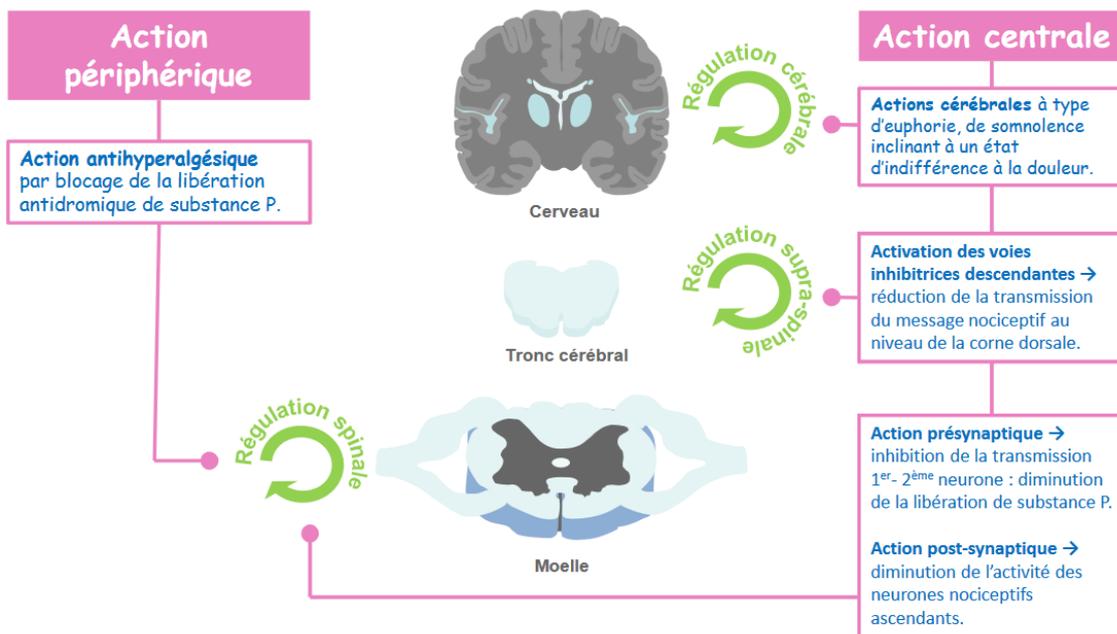


Figure 10 : Récapitulatif schématique du mécanisme d'action des antalgiques opioïdes. (10)

- En voie locale par le biais d'injections dans les articulations concernées :
  - Soit des injections de cortisone, un anti-inflammatoire stéroïdien qui bloque la libération de tous les médiateurs inflammatoires par inhibition de la phospholipase A2, enzyme transformant les phospholipides en acide arachidonique. De plus les glucocorticoïdes régulent la transcription de gènes par activation de la transcription de gènes anti-inflammatoires comme la lipocortine ou encore l'interleukine 10 mais aussi par inhibition de certaines protéines régulatrices de la transcription dont le Nf-kB et Nf-IL6 qui normalement produisent des cytokines pro-inflammatoires et recrutent les cellules immunitaires comme les macrophages. Ils ont donc un effet anti-inflammatoire puissant et un effet immunosuppresseur.

Effets pharmacologiques	Mécanisme d'action	Conséquences
<b>Effets anti-inflammatoires</b>	<p>Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha)</p> <p>Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion</p> <p>Inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> et de la cyclooxygénase de type 2</p>	<p>Diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire</p> <p>Diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires</p> <p>Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (Prostaglandines, thromboxane, leucotriènes)</p>

	Inhibition de la NO synthase inducible	Diminution de la production d'espèces radicalaires
<b>Effets immunosuppresseurs</b>	Diminution de l'expression des molécules du CMH II Inhibition de la production d'IL-2	Diminution de l'antigénicité des protéines Diminution de la prolifération lymphocytaire
<b>Effets pro-apoptotiques</b>	Induction de gènes de mort cellulaire ou répression de facteurs ou de gènes indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

Tableau 2 : Récapitulatif des effets des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Ces traitements à base de cortisone sont néanmoins plutôt utilisés en local du fait de leurs forts effets indésirables par prise orale.

TABLEAU 2 PRESCRIPTION DES CORTICOÏDES	
Effets indésirables	En pratique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance surrénalienne lors du sevrage</li> <li>• Déséquilibre d'un diabète préexistant/diabète cortico-induit</li> <li>• Hypertension artérielle</li> <li>• Décompensation d'insuffisance cardiaque</li> <li>• Hypokaliémie</li> <li>• Hyperlipidémie (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie)</li> <li>• Ostéoporose cortisonique</li> <li>• Ostéonécrose/troubles de la croissance</li> <li>• Myopathie cortisonique</li> <li>• Atrophie cutanée/vergetures/hirsutisme/acné</li> <li>• Cataracte/glaucome aigu et chronique</li> <li>• Complications infectieuses (notamment tuberculose)</li> <li>• Troubles neuropsychiatriques</li> <li>• Troubles digestifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation rapprochée efficacité et tolérance</li> <li>• Surveillance clinique : poids, PA, examen cutané, musculaire, recherche foyer infectieux</li> <li>• Conseils hygiéno-diététiques : régime riche en protéines, pauvre en sucre d'absorption rapide et en graisse, riche en calcium et en potassium. Restriction sodée (2 à 3 g de NaCl/j). Supplémentation potassique et vitaminocalcique</li> <li>• Surveillance biologique : NFS, ionogramme, glycémie, bilan lipidique</li> <li>• Densitométrie osseuse en cas de corticothérapie prolongée, bisphosphonate si plus de 7,5 mg/j pour une durée prévisible &gt; 3 mois</li> <li>• Tenter le sevrage lorsqu'on parvient à diminuer la posologie de la prednisonne en dessous de 5 mg/j. À partir et en dessous de 5 mg de cortisone/j, un traitement par hydrocortisone doit être mis en route (risque d'insuffisance surrénalienne) et un dosage de la cortisolémie à 8 h réalisé. Si celle-ci s'avère &gt; 100 nmol/L, un test au synactène peut être programmé afin de voir si l'arrêt total de l'hydrocortisone est possible</li> </ul>

Tableau 3 : Récapitulatif des effets indésirables de la prise de cortisone à long terme. (11)

Pour les corticoïdes, étant donné l'effet attendu de courte durée, l'infiltration peut être répétée tous les 3 à 4 mois, si le résultat de la précédente a été manifeste. Il est inutile de répéter des injections en l'absence de résultat clinique probant. Il faut d'ailleurs se méfier en cas de résistance à une ou deux injections et savoir refaire une imagerie à la recherche d'une chondrolyse rapide, d'une fissure sous-chondrale ou d'une ostéonécrose.

- Soit des injections d'acide hyaluronique intra-articulaires.

Les injections ou infiltrations intra-articulaires font partie de longue date du traitement de l'arthrose symptomatique. De très nombreux produits ont été injectés dans les articulations arthrosiques, qu'ils soient à visée antalgique, anti-inflammatoire ou structuro-modulatrice. Ce traitement visco-supplémentaire local s'intègre dans une prise en charge de la maladie arthrosique, qu'elle soit mono-articulaire, oligo-articulaire ou généralisée, mais l'acide hyaluronique est uniquement réservé à une prise en charge de la gonarthrose par l'assurance maladie.

Plus d'une douzaine de produits sont actuellement commercialisés en France, qu'on sépare en formes linéaires de poids moléculaire de 500 à 3 000 kDa et en formes de gels, plus onéreuses en raison d'un coût de fabrication plus élevé, qui ont un temps de résidence intra-articulaire plus long et dont l'injection doit être strictement intra-articulaire. Ces injections doivent être pratiquées uniquement par un spécialiste, celui-ci choisit le produit qu'il juge le plus approprié parmi ceux qui ont fait l'objet d'études contrôlées sérieuses, se gardant d'un effet classe discutable dans la mesure où ces produits diffèrent sur un certain nombre de caractéristiques. L'effet sur la douleur et la fonction articulaire est retardé, apparaissant dans les semaines qui suivent la série de 3 injections (ou de l'injection pour les formes monodoses), maximal au 3ème mois et pouvant persister de nombreux mois. Les études cliniques ne portent pas au-delà de 12 mois.

Les effets indésirables ici sont essentiellement locaux.

Viscosuppléments
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Effets secondaires locaux (1 à 2 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arthrite septique &lt; à 0,01 %</li> <li>– Arthrite aiguë aseptique &lt; 1 %</li> <li>– Épanchement articulaire</li> <li>– Douleur au point d'injection</li> <li>– Granulome (injection extra-articulaire)</li> <li>– Allergies locales rares (urticaire, prurit)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Effets secondaires systémiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Allergies</li> <li>– Choc anaphylactique (exceptionnel)</li> </ul> </li> </ul>

Tableau 4 : Les effets indésirables suite à un injection de visco-supplément. (11)

Pour les visco-suppléments, les infiltrations ne sont répétées qu'au bout d'un an qu'en cas de reprise des symptômes douloureux et fonctionnels et s'il y a eu une réponse clinique franche à la première série. Rien n'interdit cependant de renouveler ce traitement avant 1 an, hors prise en charge, si la rechute clinique survient plus tôt. Si malgré ces traitements la symptomatologie n'est pas soulagée, on envisage alors la pose d'une prothèse. Nous allons prendre le cas d'une gonarthrose pour laquelle malgré les traitements vus précédemment, l'indice de Lequesne reste supérieur à 10 (un score soulevant la question d'une mise en place de prothèse). (11)

Indice algofonctionnel de Lequesne pour la gonarthrose.*			
Douleur	Points	Douleur	Points
→ <b>Nocturne</b>		→ <b>Périmètre de marche (quelle que soit la douleur)</b>	
aucune.....	0	illimité.....	0
seulement aux mouvements et dans certaines postures.....	1	limité mais supérieur à 1 km.....	1
même immobile, sans bouger.....	2	environ 1 km (environ 15 min).....	2
→ <b>Dérouillage matinal</b>		500 à 900 m (environ 8 à 15 min).....	3
aucun ou inférieur à 1 minute.....	0	300 à 500 m.....	4
entre 1 et 15 minutes.....	1	100 à 300 m.....	5
plus d'un quart d'heure.....	2	moins de 100 m.....	6
→ <b>Rester debout ou piétiner sur place 1/2 heure</b>		une canne ou une béquille est nécessaire.....	+1
<b>augmente-t-il la douleur ?</b>		deux cannes ou deux béquilles sont nécessaires.....	+2
non.....	0	→ <b>Autres difficultés de la vie quotidienne</b>	
oui.....	1	pouvez-vous monter un étage.....	0 à 2
→ <b>Douleur à la marche</b>		pouvez-vous descendre un étage ?.....	0 à 2
non.....	0	pouvez-vous vous accroupir ou rester à genoux ?.....	0 à 2
seulement après quelque distance.....	1	pouvez-vous marcher en terrain irrégulier ?.....	0 à 2
dès le début de la marche et de façon croissante.....	2		
→ <b>Pouvez-vous vous relever d'un siège sans l'aide des bras ?</b>		<b>Cotation</b>	
non.....	0	0 : sans difficulté ; 0,5 : assez facilement	
oui.....	1	1 : avec difficulté ; 1,5 : avec beaucoup de difficulté	
		2 : impossible	

Tableau 5 : Evaluation de l'indice de Lequesne dans la gonarthrose. (11)

Il existe deux types de prothèses :

- Les prothèses totales de genou, parmi lesquelles on recense celles non contraintes à glissement, c'est-à-dire remplaçant au moins les surfaces articulaires du fémur, du tibia et parfois celle de la rotule, qui sont indiquées dans les atteintes bi ou tricompartmentales et sont largement majoritaires, et celles contraintes à charnière, réservées aux patients avec déformation importante où les ligaments, latéraux ou médiaux, ne sont plus compétents. Les indications en première intention sont relativement rares.
- Les prothèses unicompartmentales qui remplacent l'une des 3 « sous-articulations » du genou : fémoro-tibiale interne, fémoro-tibiale externe ou fémoro-patellaire. (12)

Une prothèse de genou est généralement constituée de deux pièces métalliques, l'une qui recouvre toute la surface du tibia, l'autre qui recouvre la surface du fémur. Elles sont appliquées par le chirurgien, sur l'extrémité osseuse du tibia et du fémur.

Une pièce en plastique dur (polyéthylène) est intercalée entre les deux pièces métalliques et sert de surface d'appui qui accompagne les condyles fémoraux dans leur glissement sur le tibia.

Ces pièces sont en chrome et cobalt la plupart du temps. (13)

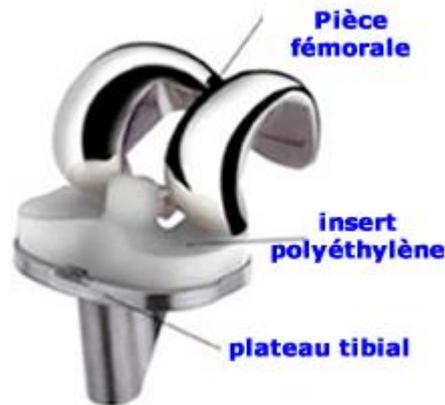


Figure 11 : Exemple de prothèse de genou totale à glissement. (13)

En résumé, la prise en charge de l'arthrose est pluridisciplinaire et très subjective car elle se base sur la mobilité du patient, son confort et sa perception de la douleur. Chaque cas est unique et nécessite une prise en charge personnalisée, qu'elle se base sur des méthodes alimentaires, mécaniques, chimiques ou chirurgicales et ces méthodes peuvent être appariées pour induire une synergie.

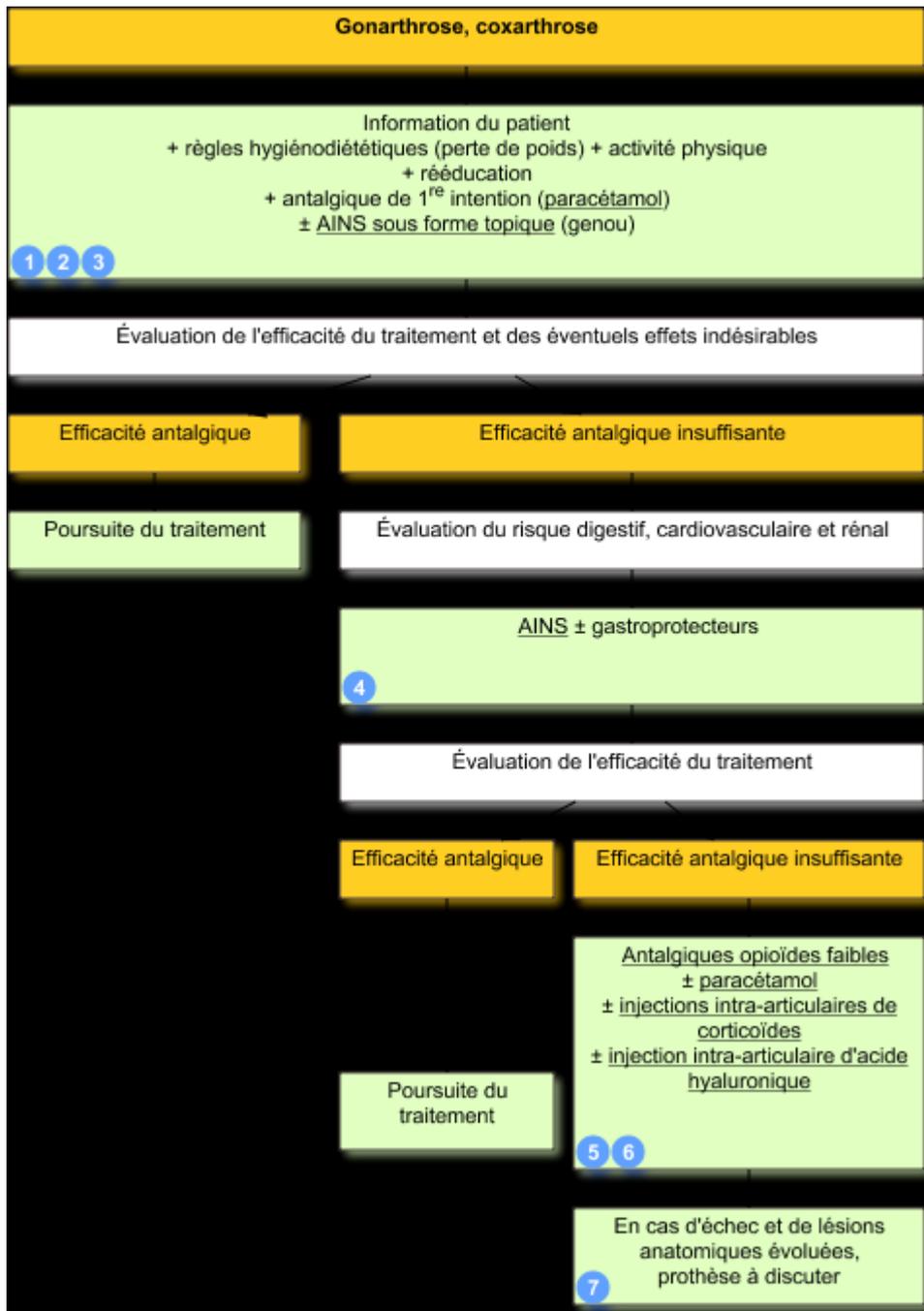


Figure 12 : Prise en charge de la gonarthrose selon les recommandations du Vidal. (14)

## 1.2. Les innovations en phase d'essai.

Peu à peu, la recherche se focalise sur d'autres axes et se tourne aussi vers un moyen de protéger le cartilage de manière à ce qu'il perdure.

Le Tofacitinib, un inhibiteur des enzymes Janus kinases 1 et 3 (nommées JAK), est apparu dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Les JAK ont un rôle essentiellement physiologique dans l'organisme. Le principe de leur activation se base sur des mécanismes de phosphorylation de leur structure. La famille des kinases la plus connue est celle des tyrosines kinases, dont l'inhibition de certaines a permis le contrôle de mécanismes clés de l'oncogenèse en interférant avec les mécanismes de la prolifération, de la différenciation ou de l'adhésion cellulaires.

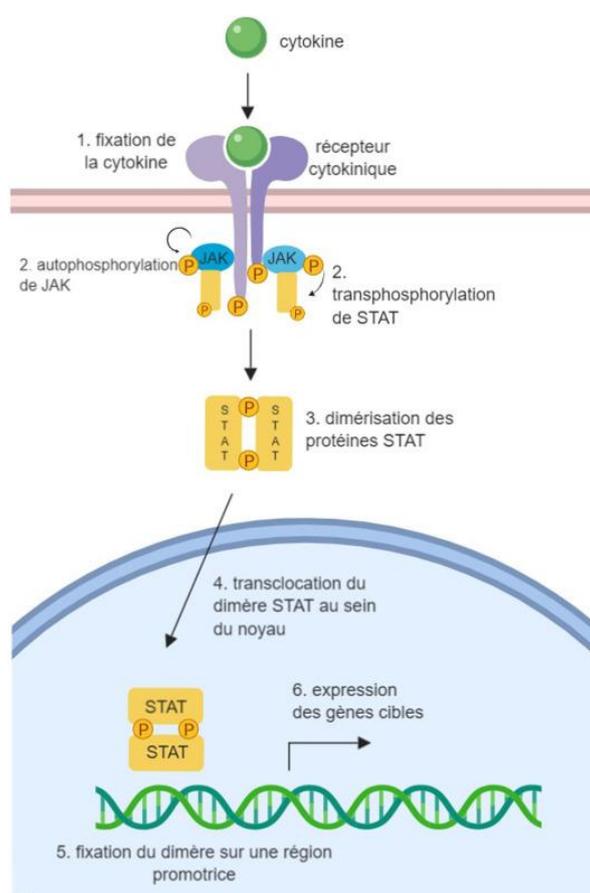


Figure 13 : Schématisation de la voie JAK-STAT, liés dans la pérennité de l'inflammation articulaire par expression de gènes pro-inflammatoires via les facteurs JAK 1 et JAK 3. (15)

Dans le tissu synovial inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde, un grand nombre de kinases a été mis en évidence. La plupart n'ont pas été retrouvées dans des tissus synoviaux de spondylarthrite ou d'arthrose et aucune dans des membranes synoviales saines, rendant peut-être cette voie de l'activation de l'inflammation spécifique à la pathologie par rapport à d'autres arthrites possibles. Les JAK 1 et surtout la JAK3 font partie de ces kinases observées dans des tissus inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde. Ces JAK sont des molécules cytosoliques de faible

poinds moléculaire liées à des récepteurs transmembranaires. Une fois une cytokine liée à son récepteur par exemple, la JAK sera activée, ce qui engendrera différentes modifications structurelles de celle-ci pour aboutir finalement à l'activation d'un facteur de transcription appelé STAT (signal transducers and transcription activators) qui lui, activera dans le noyau de la cellule des gènes impliqués dans la perpétuation de l'inflammation chronique. La JAK2 activée peut aussi jouer directement ce rôle d'activateur de certains gènes sans passer par un facteur de transcription.

Le blocage de cette voie par le Baricitinib, un anti-JAK 1 et JAK 2 permet donc d'inhiber la transcription de gènes responsables de la pérennité de l'inflammation. (16)

La molécule en revanche possède des effets secondaires, notamment sur les fonctions lipidiques (augmentation du LDL cholestérol), vasculaires (hypertension artérielle), mais aussi sur les fonctions hématologiques (par fixation sur JAK 2, on arrive à des neutropénies) et cardiaques (épisodes de décompensation).

Vient ensuite le blocage du NGF (Nerve Growth Factor), qui fait partie des plus grandes avancées thérapeutiques dans le domaine de l'arthrose. Elle concerne les anticorps monoclonaux dirigés contre celui-ci. Ce facteur de croissance se lie normalement à des récepteurs cellulaires et sensibilise les terminaisons nociceptives. En le bloquant, on peut ainsi bloquer les phénomènes de transmission douloureuse. Le premier essai randomisé dans la gonarthrose, ayant utilisé un anticorps dirigé contre le NGF (Tanezumab ®) administré par des perfusions espacées de huit semaines, dosées de 10 à 200µg/kg, a démontré un effet antalgique spectaculaire : 30 % des patients inclus avaient aux termes de l'essai un niveau de douleur inférieure à 20mm<sup>3</sup>. Malheureusement au fil des essais, sont apparus des cas de chondrolyse rapide notamment au niveau du genou cible, qui ont contrasté fortement les résultats. Dans un premier temps, la FDA a suspendu les essais en cours. Ces arthropathies destructrices ont été rapportées pour des doses élevées des anti NGF et à la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dès lors, la reprise des essais s'est faite sous réserve d'utiliser des doses plus faibles et sans prise concomitante d'AINS. Certains de ces anticorps ne ciblent plus le NGF mais ses récepteurs cellulaires tels que le Trka. Un essai récent a utilisé le Tanezumab® soit par voie sous-cutanée (injection hebdomadaire de 2,5 à 10 mg) soit par une perfusion intraveineuse de la même dose et comparé à des placebos. Cet essai a inclus à la fois des gonarthroses et des coxarthroses. Les résultats présentés à 8 semaines montrent une efficacité très importante des doses les plus élevées de l'anti NGF aussi bien par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse. Il est important de noter que les effets indésirables dus à ce type de traitement sont des troubles de la sensibilité comme des paresthésies et des dysesthésies qui sont régressifs à l'arrêt du traitement. D'autres essais sont en cours afin de confirmer ou non les découvertes faites suite à l'utilisation de ce traitement et de définir une balance bénéfique/risque pour savoir si la molécule pourra être utilisée autorisée sur le marché. (17,18)

D'autres pistes tentent de bloquer cette "sensibilisation nociceptive" grâce aux canaux ioniques. Le principe consiste à bloquer la transmission nociceptive en bloquant certains de ces canaux. On distingue plusieurs classes de canaux impliqués à la surface des terminaisons nerveuses sensibles : les canaux sodiques, les canaux calciques, les canaux à voltage non sélectifs transitoires, les canaux sensibles à l'acidité. C'est le cas de la capsaïcine, un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde de type 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1). Ce récepteur fait partie de la super famille des TRP (récepteurs thermosensibles). Il est le premier d'une sous-famille de récepteurs canaux ioniques sensibles aux vanilloïdes : les TRPV. Les récepteurs TRPV1 sont localisés au niveau de l'extrémité périphérique des neurones sensitifs véhiculant la douleur. C'est ici que débute la transmission du message douloureux par les fibres A $\delta$  et C. Les neurones qui répondent de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires s'appellent des nocicepteurs. Ils sont constitués de ces fibres A $\delta$  et C dont les caractéristiques sont de transmettre les informations de douleur et de température notamment. Les fibres A $\delta$  sont principalement des mécano-nocicepteurs qui interviennent dans les douleurs aiguës bien localisées. (19) Les fibres C quant à elles sont des nocicepteurs polymodaux (réponses aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques) qui sont impliqués dans les douleurs sourdes, mal localisées. La capsaïcine va provoquer un courant entrant dépolarisant après fixation au niveau des récepteurs TRPV1 ce qui va entraîner un potentiel d'action. Cette activation du neurone sensitif nocicepteur va provoquer un efflux de l'information vers les centres nerveux centraux causant la douleur. (17,20)

Une autre voie consisterait à bloquer les récepteurs à la bradykinine liés à la protéine G. Un antagoniste de ces récepteurs viendrait bloquer la transmission de la douleur en empêchant la stimulation des fibres A $\delta$  et C. Ces voies d'inhibition, quoique prometteuses, n'ont pour l'instant pas été validées en clinique humaine. (17)

Enfin viennent les avancées sur les traitements "chondroprotecteurs".

Le but est de trouver un traitement médical qui permette de ralentir voire de stopper l'évolution anatomique de l'arthrose. La modalité d'administration de la molécule testée est un paramètre très important car il s'agit de cibler un tissu sans vascularisation. De sorte que beaucoup d'équipes privilégient la voie locale avec une injection intra articulaire du produit testé. C'est la raison pour laquelle, la grande majorité des essais a été réalisée dans la gonarthrose. Le temps de résidence intra-articulaire du produit injecté est donc un point clef pour espérer un effet rémanent de la molécule injectée. Il convient de bien différencier 2 situations :

- La pré-arthrose, définie par la présence d'une ou plusieurs lésions cartilagineuses au sein d'un cartilage sain, succédant à un traumatisme, le plus souvent chez des jeunes sportifs.

- L'arthrose installée, survenant chez des patients plus âgés, ayant une arthrose radiographique avérée et des lésions du cartilage étendues en nappe.

Situation de pré-arthrose ou lésion focale du cartilage dans un environnement de cartilage sain : typiquement, il s'agit de lésions du cartilage isolées parfois très douloureuses et dont on sait à terme qu'elles feront le lit secondaire d'une arthrose. L'objectif est de régénérer et de réparer les lésions vers un tissu cicatriciel le plus proche du tissu originel. Cette thérapeutique dénommée médecine régénérative, consiste à combler la lésion du cartilage, par un biomatériau biocompatible, résorbable contenant des facteurs de croissance, ou des biofacteurs, ainsi que des cellules (chondrocytes autologues ou cellules souches à potentialité chondrogène). Cette approche a été initiée par les premières greffes de chondrocytes autologues implantés sous un lambeau périosté, il y a maintenant près de 20 ans.

La réparation tissulaire du cartilage est très souvent associée à des gestes de réparation de lésions concomitantes ligamentaires ou méniscales. La distinction entre l'effet bénéfique de cette bio-ingénierie et l'évolution naturelle est parfois difficile à faire. Pour autant, certains essais ont montré indubitablement un effet bénéfique de ces biogels cellularisés en termes de réparation du cartilage. Les biomatériaux d'avenir "tridimensionnels" visent à recréer l'architecture du tissu lésé, comme ceux composés de nanofibres contenant des nanoparticules pouvant libérer de façon retardée des facteurs de croissance et sont susceptibles de former une couche cartilagineuse et un socle osseux sous chondral.

Le travail le plus original qui marque peut-être une étape dans la médecine régénérative du cartilage, a été la réparation de lésions focales du cartilage à partir de chondrocytes issus du cartilage élastique du nez. Les biomatériaux cellularisés contenant ces chondrocytes de la cloison nasale, ont été réimplantés dans les lésions focales du cartilage du genou, chez 10 jeunes patients.

Les auteurs ont ainsi pu montrer à deux ans de recul, en utilisant une IRM dite fonctionnelle comme mesure d'évaluation du cartilage, une augmentation significative du contenu en glycosaminoglycanes du cartilage néoformé et un remplissage progressif des lésions du cartilage. Ce travail montre qu'à l'avenir, on pourrait s'affranchir de prélèvements de chondrocytes autologues au sein même du cartilage du genou.

Cependant, chez les jeunes sportifs, un certain nombre de lésions ne sont pas accessibles à cette bio-ingénierie tissulaire. Améliorer la composition du liquide synovial par injection de viscosuppléments (acide hyaluronique ou lubricine) reste une alternative en protégeant le cartilage superficiel, protection du cartilage.

Le concept de lubrification au sens large semble évoluer vers l'association de plusieurs molécules comme l'association de lubricine, d'acide hyaluronique et de phospholipides, voire de plasma enrichi en plaquettes.

Malheureusement, il semble illusoire de vouloir totalement réparer des lésions du cartilage.

On cherche alors à augmenter la capacité de réparation du cartilage au cours d'une arthrose installée. Quoique faible, la capacité de réparation du cartilage n'est pas nulle. Un essai a utilisé le FGF18 (sprifermine) en injections intra-articulaire, à des doses différentes, tous les 6 ou tous les 12 mois. Le FGF-18 est un facteur pro anabolique et mitogène pour le chondrocyte. La dose la plus élevée de FGF 18 est à même d'augmenter l'épaisseur du cartilage mesurée par IRM et ce dans le compartiment le plus atteint.

D'autres essais ont utilisé d'autres facteurs de croissance notamment le TGF bêta 1 transfecté dans des chondrocytes hétérologues et injecté localement en intra articulaire, avec un effet positif à 1 an sur les lésions du cartilage en IRM.

Il faudra rester prudent quant à l'utilisation d'un facteur de croissance comme le TGF bêta, dont on sait qu'il peut avoir des effets paradoxaux, en déclenchant une synovite, voire en augmentant la production des ostéophytes ou en entraînant une hypertrophie de la couche osseuse sous chondrale.

Un autre principe consiste en des injections de cellules souches mésenchymateuses autologues d'origines diverses (récupérées à partir de moelle osseuse ou de graisse). Le plus souvent les cellules souches proviennent du tissu adipeux sous cutané, car l'obtention en est simple et rentable. En France, un essai nommé ADIPOA a utilisé des cellules souches d'origine adipeuse et montré un effet antalgique sur quelques patients. Néanmoins, il est impossible de tirer une quelconque conclusion à partir d'essais réalisés en ouvert. Les injections intra-articulaires de cellules souches ont un effet bénéfique principalement par le relargage de facteurs contra-inflammatoires et de facteurs de croissance. Leur rôle comme cellules pouvant potentiellement se différencier, in situ, en chondrocytes semble plus qu'aléatoire. (21)

Ces thérapeutiques font naître beaucoup d'espoir mais tout reste à valider par des essais contrôlés au long cours, montrant non seulement un effet antalgique, mais aussi un effet chondroprotecteur. L'avenir appartiendra peut-être aux cellules souches autologues.

Dans le même état d'esprit, on pourra rapprocher l'utilisation de concentré plaquettaire dénommé PRP injecté en intra-articulaire ou de concentrés de leucocytes activés (sérum conditionné autologue). L'effet antalgique est présent, discrètement supérieur à celui d'un acide hyaluronique. Ces injections de concentré plaquettaire pourraient à l'avenir se combiner à d'autres traitements en injection intra-articulaire. (17)

En résumé, réparer les lésions tissulaires au niveau du cartilage reste un enjeu considérable de par sa vascularisation inexistante et sa très faible capacité de régénération. Les deux méthodes en phase d'essai consistent soit à injecter un gel qui va combler les lésions à l'instar d'une colle, soit à injecter des facteurs de croissance ou cellules souches qui vont permettre la synthèse de novo de

chondrocytes. Le facteur FGF-18 semble être le plus prometteur bien qu'il faille des doses assez conséquentes car il a pu montrer une régénération tissulaire dans des zones tissulaires difficiles d'accès.

## 2. La polyarthrite rhumatoïde.

Cette pathologie auto-immune se caractérise par des phases de poussées alternées avec des phases de rémissions. Dans les stades plus avancés, il n'y a pas ou très peu de rémissions entre deux phases de poussées, et donc on aura une prise en charge différente amenant à un traitement au long cours.

Dans tous les cas, on ne guérit pas de la polyarthrite, les traitements actuels restent symptomatiques et vont agir en réduisant l'apparition de poussées ou en diminuant le temps de ces dernières.

Tout d'abord, les médecins spécialistes vont établir un bilan initial de la pathologie dans le but :

- D'évaluer la sévérité de la maladie et son activité.
- D'établir un état initial des lésions le plus complet et précis possible.
- De rechercher des complications éventuelles.
- De rechercher d'autres maladies et tenir compte de leurs traitements qui pourraient compliquer la prise en charge.
- De planifier, avec le patient, les soins et le suivi au long cours de la maladie.

Le bilan consiste en une ou plusieurs consultations médicales, des prises de sang, des radiographies et selon les cas des examens complémentaires (échographie,IRM, etc.). (22)

Ce rendez-vous va permettre de manière concomitante de réaliser un entretien thérapeutique afin d'expliquer au patient sa pathologie, son évolution et l'aider dans son adhésion aux traitements.

### 2.1. Évaluer l'état d'avancement de la pathologie.

Pour évaluer l'état d'avancement de la pathologie, on utilise le "Disease Activity Index 28", un indice défini sous les auspices de la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR). Ce calcul est donc un indice composite d'activité de la polyarthrite rhumatoïde combinant de multiples paramètres en une mesure unique d'interprétation standardisée et qui est bien corrélée avec la sévérité de l'activité. Il est couramment utilisé dans les études cliniques, mais surtout sa simplicité en fait un outil d'évaluation extrêmement utile et facile à appliquer en pratique quotidienne. Il reflète en une valeur unique l'activité de la maladie à un moment donné ; il donne une sorte d'instantané de la maladie. Les valeurs seuils sont > 5,1 pour une activité forte, de 5,1 à 3,2 pour une activité moyenne et < 3,2 pour une activité faible, le seuil de rémission ayant été défini comme une valeur < 2,6. (23)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul du DAS28 :  <math display="block">\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{(t28)} + 0,28 \cdot (\text{sw28}) + 0,70 \cdot \text{Ln}(\text{ESR}) + 0,014 \cdot \text{GH}</math> T28 = articulations douloureuses, sw28 = articulations tuméfiées, ESR = vitesse de sédimentation, GH = état général évalué par le patient sur une échelle analogique (de 0 à 100)  Différentes firmes pharmaceutiques offrent des calculatrices dédiées. Le site <a href="http://www.das-score.nl">http://www.das-score.nl</a> contient de nombreuses informations sur le DAS28 et permet de télécharger une feuille Excel permettant le calcul sur son ordinateur.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité de la maladie et DAS28 :  activité forte <math>\geq 5,1</math>, activité modérée 5,1-3,2, activité faible <math>\leq 3,2</math>, rémission clinique <math>\leq 2,6</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remarque : une variante utilisant la CRP et en lieu et place de la vitesse de sédimentation est en cours de validation. Des détails sont disponibles sur le site <a href="http://www.das-score.nl/index.htm">http://www.das-score.nl/index.htm</a></li> </ul>

Tableau 6 : Calcul du disease activity index 28 ou DAS28. (23)

D'autres tests permettent d'évaluer la fonction et la qualité de vie, facettes essentielles de la maladie du point de vue du patient. Le Multidimensional Health Assessment Questionnaire ou MDHAQ est un questionnaire spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

Le MDHAQ est une version améliorée du HAQ (Health Assessment Questionnaire) qui évaluait huit domaines ou catégories d'activités quotidiennes sur vingt questions. Des activités comme s'habiller, se lever, manger, marcher ou se laver sont évaluées par des questions qui permettent de définir le handicap fonctionnel d'un patient dans la vie quotidienne. Le score obtenu représente la somme de deux composantes, une première composante variable dépendante de l'inflammation et potentiellement corrigible par notre traitement, et une deuxième composante invariable résultante de l'atteinte structurelle. Ce fait explique l'effet « plancher » parfois observé en dépit d'un traitement hautement efficace sur les paramètres d'activité. Le MDHAQ quant à lui a complété le précédent indice avec quatre questions de plus dans le but de connaître un peu plus en détails l'environnement du patient.

Cet indice permet la prise de conscience par le médecin de la problématique quotidienne que représentent de simples activités pour son patient. La quantification de limitations importantes dans des activités quotidiennes aussi simples que se laver ou manger est également un excellent outil pour aborder ces patients peu plaintifs qui nient toute problématique. Finalement, ces questionnaires restent pour le médecin une ouverture à une prescription non pharmacologique telle que l'ergothérapie, la physiothérapie ou des moyens médico-sociaux comme des soins à domicile. (23)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement, soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
-				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
-				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
-				
<b>Attraper</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
<b>Préhension</b>				
Etes-vous capable de :				
-				
-				
-				
<b>Autres activités</b>				

Figure 14 : Page 1/2 du HAQ en français. (24)

**Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :**

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
<b>Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :</b>	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
<b>Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :</b>	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
<b>Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :</b>	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

---

**Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

*Figure 15 : Page 2/2 du HAQ en français. (24)*

**Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ™) (R926-NP4R)**

This questionnaire includes information not available from blood tests, X-rays, or any source other than you. Please try to answer each question, even if you do not think it is related to you at this time. Try to complete as much as you can yourself, but if you need help, please ask. There are no right or wrong answers. Please answer exactly as you think or feel. Thank you.

**1. Please check (✓) the ONE best answer for your abilities at this time:**

**OVER THE PAST WEEK, were you able to:**

	Without ANY difficulty	With SOME difficulty	With MUCH difficulty	UNABLE to do
a. Dress yourself, including tying shoelaces and doing buttons?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Get in and out of bed?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Lift a full cup or glass to your mouth?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Walk outdoors on flat ground?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Wash and dry your entire body?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Bend down to pick up clothing from the floor?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Turn regular faucets on and off?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. Get in and out of a car, bus, train, or airplane?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. Walk two miles or three kilometers, if you wish?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j. Participate in recreational activities and sports as you wish?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
k. Get a good night's sleep?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
l. Deal with feelings of anxiety or being nervous?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
m. Deal with feelings of depression or feeling blue?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**2. How much pain have you had because of your condition OVER THE PAST WEEK?**  
Please indicate below how severe your pain has been:

NO 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 IT COULD BE

**3. Please place a check (✓) in the appropriate spot to indicate the amount of pain you are having today in each of the joint areas listed below:**

	None	Mild	Moderate	Severe
a. LEFT FINGERS	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. LEFT WRIST	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. LEFT ELBOW	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. LEFT SHOULDERS	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. LEFT HIP	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. LEFT KNEE	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. LEFT ANKLE	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. LEFT TOES	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. NECK	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j. RIGHT FINGERS	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
k. RIGHT WRIST	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
l. RIGHT ELBOW	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
m. RIGHT SHOULDERS	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
n. RIGHT HIP	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
o. RIGHT KNEE	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
p. RIGHT ANKLE	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
q. RIGHT TOES	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
r. BACK	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

**4. Considering all the ways in which illness and health conditions may affect you at this time, please indicate below how you are doing:**

VERY WELL 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 VERY POORLY

Page 1 of 4 PLEASE TURN TO THE NEXT PAGE R926NP4R  
Copyright: Health Report Services, Telephone 615-479-5303, E-mail [info@healthreport.com](mailto:info@healthreport.com)

**13. Please check (✓) either "No" or "Yes" to indicate whether or not you have any of the conditions below: Have you ever had:**

	AGE or YEAR		AGE or YEAR		
High Blood Pressure or Hypertension	No	Yes	Gynecological (Female) or Prostate (Male) problem	No	Yes
Heart attack	No	Yes	Severe allergies	No	Yes
Other heart disease	No	Yes	Rheumatoid arthritis	No	Yes
Cancer	No	Yes	Osteoarthritis	No	Yes
Stroke	No	Yes	Lupus	No	Yes
Bronchitis or Emphysema	No	Yes	Back or spine problems	No	Yes
Asthma	No	Yes	Fibromyalgia (Fibrositis)	No	Yes
Other lung problem	No	Yes	Osteoporosis	No	Yes
Anemia (Low Blood)	No	Yes	Broken bones after age 50	No	Yes
Other hematologic problem	No	Yes	Dry mouth	No	Yes
Stomach ulcer	No	Yes	Dry eyes	No	Yes
Other gastrointestinal (GI) problem	No	Yes	Cataracts	No	Yes
Thyroid problem	No	Yes	Parkinson's disease	No	Yes
Diabetes	No	Yes	Depression	No	Yes
Kidney problem	No	Yes	Mental illness	No	Yes
Other	No	Yes	Alcoholism	No	Yes

**14. Please list below all operations you have ever had. Please check (✓) here if none:**

Operation	Year	Surgeon	Hospital, City, State
1.			
2.			
3.			
4.			

**15. Please list below all major illnesses or hospital admissions (other than for operations). Please check (✓) here if none:**

Illness or Reason for hospitalization	Year	Hospital, City, State
1.		
2.		
3.		
4.		

**16. The questions below concern your family medical history:**

Father	If Living		If Deceased	
	Birth Year or Age	Any Major Medical Conditions	Year or Age at death	Cause(s) of death
Mother				
Brother(s)				
Sister(s)				
Son(s)				
Daughter(s)				

**17. Any blood relative (parent, child, brother, sister, aunt, uncle) with:** If "Yes", give relationship.

Rheumatoid Arthritis	No	Yes	Relationship	No	Yes	Relationship
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lupus or SLE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**18. Any illnesses which run in the family?**

Page 3 of 4 PLEASE TURN TO THE NEXT PAGE R926NP4R  
Copyright: Health Report Services, Telephone 615-479-5303, E-mail [info@healthreport.com](mailto:info@healthreport.com)

**5. Please check (✓) if you have experienced any of the following over the last month:**

Fever	Lump in your throat	Paralysis of arms or legs
Weight gain (>10 lbs)	Cough	Numbness or tingling of arms or legs
Weight loss (>10 lbs)	Shortness of breath	Fainting spells
Feeling sickly	Wheezing	Swelling of hands
Headaches	Pain in the chest	Swelling of ankles
Muscular fatigue	Heart pounding (palpitations)	Swelling in other joints
Swollen glands	Trouble swallowing	Joint pain
Loss of appetite	Heartburn or stomach gas	Back pain
Skin rash or hives	Stomach pain or cramps	Neck pain
Unusual bruising or bleeding	Nausea	Use of drugs not sold in stores
Other skin problems	Vomiting	Smoking cigarettes
Loss of hair	Constipation	More than 2 alcoholic drinks per day
Dry eyes	Diarrhea	Depression - feeling blue
Other eye problems	Dark or bloody stools	Anxiety - feeling nervous
Problems with hearing	Problems with urination	Problems with thinking
Ringing in the ears	Gynecological (female) problems	Problems with memory
Stuffy nose	Dizziness	Problems with sleeping
Sores in the mouth	Losing your balance	Sexual problems
Dry mouth	Muscle pain, aches, or cramps	Burning in sex organs
Problems with smell or taste	Muscle weakness	Problems with social activities

**Please check (✓) here if you have had none of the above over the last month:**

**6. When you awakened in the morning OVER THE LAST WEEK, did you feel stiff?**  No  Yes  
If "No", please go to Item 7. If "Yes", please indicate the number of minutes \_\_\_\_\_ or hours \_\_\_\_\_ until you are as limber as you will be for the day.

**7. How do you feel TODAY compared to ONE WEEK AGO?** Please check (✓) only one.  
Much Better  (1), Better  (2), Same  (3), Worse  (4), Much Worse  (5) than one week ago

**8. How often do you exercise aerobically** (sweating, increased heart rate, shortness of breath) for at least one-half hour (30 minutes)? Please check (✓) only one.  
 3 or more times a week (3)  1-2 times per month (1)  
 1-2 times per week (2)  Do not exercise regularly (0)  Cannot exercise due to disability/handicap (9)

**9. How much of a problem has UNUSUAL fatigue or tiredness been for you OVER THE PAST WEEK?**  
FATIGUE IS 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 FATIGUE IS A NO PROBLEM 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 MAJOR PROBLEM

**10. Over the last 6 months have you had:** [Please check (✓)]

<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes An operation or new illness	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change(s) of arthritis or other medication
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Medical emergency or stay overnight in hospital	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change(s) of address
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes A fall, broken bone, or other accident or trauma	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change(s) of marital status
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes An important new symptom or medical problem	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change job or work duties, quit work, retired
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Side effect(s) of any medication or drug	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change of medical insurance, Medicare, etc.
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Smoke cigarettes regularly	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes Change of primary care or other doctor

Please explain any "Yes" answer below, or indicate any other health matter that affects you:

**11. Please list below any medications which you cannot take because you are allergic to them:**

**12. Please list below anything else (grass, molds, pollens, etc.) you might be allergic to:**

Page 2 of 4 PLEASE TURN TO THE NEXT PAGE R926NP4R  
Copyright: Health Report Services, Telephone 615-479-5303, E-mail [info@healthreport.com](mailto:info@healthreport.com)

**19. Please write below all pills that you took over the last TWO WEEKS, with or without a prescription. Include aspirin, birth control pills, pain pills, alternative therapy, health supplements, pills sold in health food stores:**

NAME OF DRUG, MEDICINE, DOSE	How Many per DAY or WEEK?	NAME OF DRUG, MEDICINE, DOSE	How Many per DAY or WEEK?
1.		7.	
2.		8.	
3.		9.	
4.		10.	
5.		11.	
6.		12.	

**20. What is your current occupation? (If you are not working now, what was your past occupation?)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**21. At this time, are you?** [Please check (✓) all that apply.]

<input type="checkbox"/> Working full time	<input type="checkbox"/> Retired
<input type="checkbox"/> Working part time	<input type="checkbox"/> Student
<input type="checkbox"/> Homemaker - full time	<input type="checkbox"/> Disabled
<input type="checkbox"/> Seeking work	<input type="checkbox"/> Other (describe) _____

**22. How many other people live at home with you?** [Please check (✓) who lives with you.]

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**23. How many years of school have you completed?** Please circle the number of years of school:  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

**24. Your weight:** lbs, height: in, waist: in.

Your Name \_\_\_\_\_ Today's Date \_\_\_\_\_ Time of Day \_\_\_\_\_ AM/PM  
Street Address \_\_\_\_\_ City \_\_\_\_\_ State \_\_\_\_\_ Zip \_\_\_\_\_  
Telephone (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Social Security # \_\_\_\_\_ Date of Birth \_\_\_\_\_

SEX:  Female ETHNIC:  Asian  Hispanic  Other  Male  Black  White  
MARRITAL STATUS:  Single  Married  Divorced  Widowed  Separated  
Please check (✓) if this questionnaire is completed  entirely by patient OR  with help from (name) \_\_\_\_\_

**WE ASK YOU FOR CONSENT TO REVIEW YOUR RECORDS FOR MEDICAL RESEARCH AND TO CONTACT YOU IN THE FUTURE. YOUR CARE WILL NOT BE AFFECTED BY YOUR ANSWERS.**  
I agree to allow information from my medical record to be reviewed for medical research by selected colleagues of my doctor, and for you to send me similar questionnaires in the future, which I am not required to answer. I understand that this information will remain confidential with my doctor and his or her research associates only. Please check (✓) in one box. Thank you!

YES  NO Signature \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

I understand and agree that my doctor may share this information with colleagues at other medical research centers, in order to learn more about best treatments for my condition. Please check (✓) in one box. Thank you!

YES  NO Signature \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

**Please list the name, address, and telephone number of your primary care physician:**

Name \_\_\_\_\_ Address \_\_\_\_\_  
City, State ZIP \_\_\_\_\_ Telephone \_\_\_\_\_

**Please list the name of your rheumatologist and insurance carrier:**

Rheumatologist \_\_\_\_\_ Insurance \_\_\_\_\_

**Please list the name, address, and telephone number of someone who lives at a different address from you, and who will be likely to know your whereabouts if we are unable to reach you:**

Name \_\_\_\_\_ Address \_\_\_\_\_  
City, State ZIP \_\_\_\_\_ Telephone \_\_\_\_\_ Relationship \_\_\_\_\_

Page 4 of 4 Thank you for completing this questionnaire to help keep track of your medical care. R926NP4R  
FOR OFFICE USE ONLY: I have reviewed and recorded relevant questionnaire responses.  
Date: \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_  
Copyright: Health Report Services, Telephone 615-479-5303, E-mail [info@healthreport.com](mailto:info@healthreport.com)

Figure 16 : Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire. (25)

## 2.2. Traitements de la pathologie.

De là va commencer la prise en charge médicamenteuse, en premier lieu avec des antalgiques simples comme le paracétamol pour soulager les accès douloureux voir des anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l'ibuprofène, le kétoprofène, le piroxicam ou encore le célécoxib pendant les phases de poussées inflammatoires en prescription concomitante pour ces derniers d'inhibiteurs de pompe à proton pour le côté gastro-protecteur.

Des antalgiques opioïdes peuvent être associés (paracétamol + poudre d'opium comme l'Izalgi ®) aux anti-inflammatoires non stéroïdiens selon l'intensité de la douleur.

### 2.2.1. Traitement de crise par glucocorticoïdes.

Les corticoïdes en voie orale peuvent aussi être utilisés dans le traitement de crise de la polyarthrite rhumatoïde pour le côté anti inflammatoire. Généralement, la prescription se fait sur une courte période avec de faibles doses (0,1 mg/Kg/jour de prednisone) afin d'éviter une cortico-dépendance. Si l'utilisation de cette classe médicamenteuse dépasse une semaine, il faudra aussi avoir recours à une décroissance posologique progressive pour éviter un effet rebond.

L'effet rebond cortico-induit pour rappel est la reprise du syndrome inflammatoire biologique et/ou clinique lorsqu'il y a une mauvaise observance du patient ou que le traitement est arrêté de façon brutale.

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes consiste en une inhibition des facteurs chimiotactiques et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF $\alpha$ ), il y aura donc moins de migration de granulocytes et de macrophages sur les sites inflammatoires, et par conséquent une diminution de la phagocytose. Ils vont dans un même temps réduire la sécrétion de substances vasoactives (sérotonine, histamine) ce qui va alors diminuer la perméabilité capillaire. Les corticoïdes vont également diminuer la migration de cellules phagocytaires en inhibant l'expression des molécules d'adhésion comme ICAM-1. Sera observée une inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles sur les cellules endothéliales. La différenciation des monocytes en macrophages va être de même réduite. De plus les glucocorticoïdes interagissent avec les fibroblastes, va alors se produire une inhibition de la synthèse de collagène et des mucopolysaccharides. Ce mécanisme permet d'éviter une trop grande prolifération du tissu cicatriciel. Un second mécanisme explique la diminution de la production des prostaglandines, les corticoïdes induisent la synthèse de la lipocortine-1, cette protéine va aller se fixer sur la phospholipase A2 et va empêcher que cette enzyme se lie avec son substrat. Elle va également induire la répression de gènes, ceux qui codent pour la synthèse d'ACTH et ceux codant pour certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6). Normalement l'IL-1 et le TNF $\alpha$  induisent la transcription des gènes des métalloprotéines (collagénase, stromélysine). Les collagénases qui pour rappel

induisent une dégradation du collagène et de la membrane basale et la stromélysine et qui semble être en cause dans la dégradation des cartilages dans les maladies articulaires inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde.

En revanche, de par son action sur la transcription ou la répression de gènes, ces molécules induisent beaucoup d'effets indésirables comme cités dans une précédente partie.

En effet, si la prescription est de courte durée et que la dose n'est pas très importante, il y aura relativement peu d'effets indésirables. C'est le cas ici car la plupart des patients prennent les corticoïdes comme traitements ponctuels lors de crises. Mais si ces crises se répètent trop souvent, les corticoïdes peuvent s'accumuler dans l'organisme et provoquer une batterie d'effets indésirables liés à la potentialisation d'effets physiologiques. En effet, en se fixant sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, ils agissent donc sur la transcription et la répression de gènes responsables de diverses fonctions biologiques. On peut ainsi détailler ces effets indésirables en fonctions de différents métabolismes :

- le métabolisme des glucides et en particulier la glycémie: les glucocorticoïdes favorisent les hyperglycémies et sont donc difficiles d'utilisation chez les patients diabétiques: il faudra réaliser un suivi précis de la glycémie et mettre en place un régime adapté voire un traitement par insulinothérapie si le traitement est trop long et que la glycémie est trop élevée.
- le métabolisme des protéines va également être stimulé avec un catabolisme protéique augmenté, cela se traduit par des troubles musculaires et cutanés notamment une atrophie avec la peau qui devient fragile, qui s'abîme facilement et qui a du mal à cicatriser.
- le métabolisme des lipides avec une augmentation des triglycérides dans le sang. La surveillance doit donc être adaptée en fonction du patient (s'il était déjà en hypertriglycéridémie par exemple) et potentiellement mettre en place un régime adapté. Il va également y avoir une redistribution des graisses au niveau de la face et du cou, aboutissant à une physionomie particulière observable également chez les personnes souffrant d'un syndrome de Cushing avec un visage très rond, une bosse de bison et des membres très fins notamment dû à l'atrophie musculaire.
- les électrolytes avec notamment une rétention hydro-sodée suivie d'une augmentation de la pression artérielle. En effet, même si les glucocorticoïdes ciblent préférentiellement les récepteurs aux glucocorticoïdes, leur similarité de structure ainsi qu'une trop forte concentration finit par les faire se fixer sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ils activent alors la voie de l'aldostérone et induisent cette rétention hydro-sodée. Il est donc nécessaire de surveiller les oedèmes, le poids, la pression artérielle et si nécessaire mettre en place un régime adapté pauvre en sodium. Il est également

possible d'observer une élimination excessive de potassium, or le potassium est un élément dont la dérégulation, même très fine, peut causer de graves troubles cardiaques. Ces patients hypokaliémiques peuvent donc nécessiter également un apport exogène en potassium. Le calcium est un électrolyte dont les concentrations vont être modifiées par les corticoïdes : en effet, on va observer une diminution du calcium rendant les os beaucoup plus fragiles et augmentant le risque de développer de l'ostéoporose et le risque de fractures. Il est donc nécessaire de surveiller la calcémie et d'apporter du calcium exogène si besoin.

- l'appareil digestif, avec notamment lors de l'inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, on a également l'inhibition des prostaglandines et notamment PGE2. Cette prostaglandine assure la protection de la muqueuse intestinale donc son absence peut provoquer le développement de troubles (ulcères, ballonnements, inflammation de l'oesophage, nausées). Il peut donc être nécessaire d'utiliser des pansements gastriques pour réduire et éviter ces phénomènes. Ces médicaments seront à prendre à distance de la prise des glucocorticoïdes pour éviter de bloquer leur absorption et diminuer la biodisponibilité des glucocorticoïdes.
- effet immunosuppresseur, comme abordé précédemment, les glucocorticoïdes agissent également sur la phase cellulaire de l'inflammation, or ces agents sont responsables en partie de la réponse immunitaire face à un agent infectieux: en les bloquant, on empêche la réaction immunitaire de se faire correctement et on rend le patient plus fragile à toute infection. Ainsi, avant la mise en place d'un traitement corticoïde que l'on sait sur le long terme, il est nécessaire de vérifier si le patient n'a pas d'infection, et de la traiter le cas échéant. On dépiste également la tuberculose et on surveille les zones à risque comme les dents, la peau et les urines.

On s'est rendu compte récemment qu'il existait un mécanisme de cis-répression qui semblerait être responsable d'une partie des effets indésirables. En effet, le récepteur aux glucocorticoïdes peut former un homodimère capable de se fixer sur l'ADN sur une séquence particulière (nGRE) et d'empêcher la transcription de gènes en aval codant, la plupart du temps, pour des protéines rarement impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Ainsi, en bloquant l'expression de ces protéines, cela contribue à l'apparition de certains des effets indésirables, avec notamment le blocage de l'expression de l'ostéocalcine qui contribue au développement de l'ostéoporose, ou encore le blocage de l'expression de la kératine qui contribue aux problèmes d'atrophie cutanée.

Enfin, chez la plupart des patients, les glucocorticoïdes ont une activité anti-inflammatoire et une efficacité assez élevée pour toutes les inflammations. Mais chez certains patients, on s'est rendu compte que même à forte dose, l'effet anti-

inflammatoire est relativement faible. Cela a pu être observé pour certaines maladies résistantes aux glucocorticoïdes comme l'asthme sévère ou la mucoviscidose, ou dans notre cas, sur les patients isolés avec une mutation génétique. Ces résistances peuvent être expliquées par deux mécanismes :

- chez certains patients il a été observé une modification du récepteur aux glucocorticoïdes en condition inflammatoire, qui le rend moins efficace. Par exemple, l'inflammation va entraîner une phosphorylation de ce récepteur empêchant sa dimérisation : or celle-ci est primordiale pour que le récepteur se fixe sur l'ADN et exerce son effet soit transactivateur soit transpresseur. Cette phosphorylation est due aux MAP-kinase (ERK, JNK et p38). L'inflammation peut également provoquer des phénomènes de nitrosylation où des groupements NO se fixent directement sur les récepteurs et empêchent leur activité, ceci étant lié à l'augmentation de la NO synthase inductible et dont l'expression est fortement augmentée en condition inflammatoire, ou encore des phénomènes d'ubiquitinylation : les récepteurs aux glucocorticoïdes vont être marqués (ubiquitinylés) et vont être reconnus et envoyés vers le protéasome où ils vont être dégradés. Une diminution des récepteurs implique forcément une diminution de la réponse.
- chez d'autres patients il a été observé une modification des cibles du récepteur avec notamment l'histone déacétylase 2, responsable du phénomène de transrepression dans le mécanisme des glucocorticoïdes, qui va être la cible d'un stress oxydant créé par l'inflammation ce qui va diminuer son expression. Si cette enzyme est moins présente, l'ADN restera débodiné et disponible pour transcrire des protéines pro-inflammatoires et ainsi amplifier l'inflammation.

Les glucocorticoïdes, de par leur batterie d'effets indésirables, ne sont donc pas des traitements de choix pour le traitement de fond des maladies inflammatoires chroniques, mais fonctionnent bien pour des utilisations ponctuelles de crise.

### 2.2.2. Les traitements de fond.

Si l'on arrive à un échec des différentes prises en charges citées ci-dessus, à savoir que la symptomatologie n'est pas soulagée ou de manière insuffisante, avec alternances handicapantes de phases de poussées et de rémission ou s'il n'y a quasiment pas de phases de rémission, on va alors se tourner vers des traitements plus "lourds" sur le long terme.

La molécule initiant un traitement de fond est le méthotrexate, un antagoniste des folates.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), l'enzyme qui réduit l'acide folique en acide tétrahydrofolique. Le tétrahydrofolate doit être régénéré via la réaction catalysée par le DHFR afin de maintenir le pool intracellulaire de dérivés monocarbonés de tétrahydrofolate pour la biosynthèse des nucléotides thymidylate et purine. L'inhibition du DHFR par les antagonistes des folates (méthotrexate) entraîne une carence dans les pools cellulaires de thymidylate et de purines et donc une diminution de la synthèse des acides nucléiques. Par conséquent, le méthotrexate interfère avec la synthèse, la réparation et la réplication cellulaire via l'ADN.

Le méthotrexate est le plus actif contre les cellules à multiplication rapide, car ses effets cytotoxiques se produisent principalement pendant la phase S du cycle cellulaire. Comme la prolifération cellulaire dans les tissus malins est plus importante que dans la plupart des tissus normaux, le méthotrexate peut entraver la croissance maligne sans endommager irréversiblement les tissus normaux. En conséquence, les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, la muqueuse buccale et intestinale et les cellules de la vessie sont en général plus sensibles aux effets inhibiteurs de DHFR du méthotrexate. (26,27)

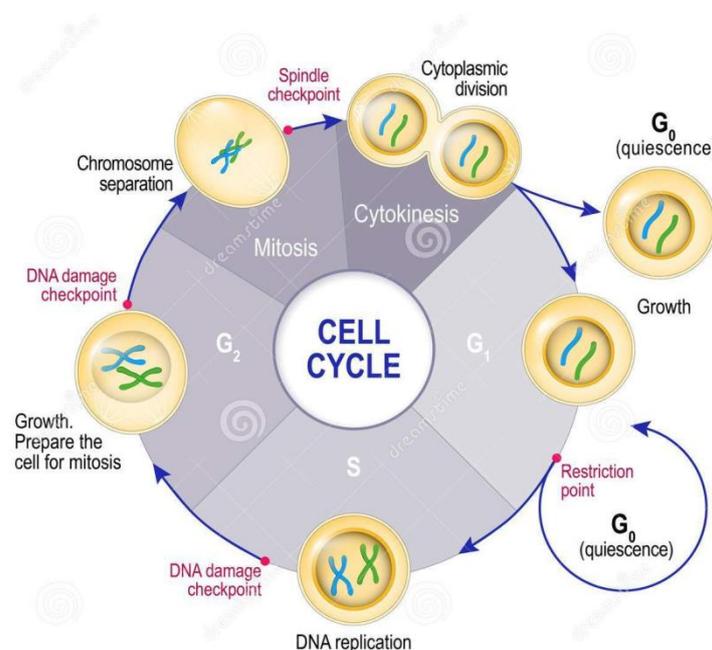


Figure 17 : Rappel des phases de la division cellulaire. (28)

De plus, la voie de signalisation de l'adénosine est actuellement l'hypothèse principale pour expliquer l'efficacité du méthotrexate chez les patients atteints de PR

car il a été noté que chez les patients atteints de PR, il existe une surexpression des récepteurs de l'adénosine sur les cellules immunitaires.

L'adénosine peut être formée intracellulairement à partir d'ATP et exportée de la cellule, mais la majorité d'adénosine est formée extracellulairement par déphosphorylation séquentielle d'ATP en adénosine dans l'espace extracellulaire.

Il existe quatre récepteurs couplés à l'adénosine G-protéine connus qui entraînent des réponses différentes à l'adénosine. On pense actuellement que la majorité de l'effet clinique observé par la signalisation de l'adénosine passe par le récepteur A2A (bien que les autres récepteurs jouent un rôle). La signalisation de l'adénosine par le récepteur A2A a de nombreux effets sur différents types de cellules inflammatoires.

Chez les neutrophiles, il inhibe la génération d'anions superoxyde, inhibe l'adhésion et le recrutement de ces derniers, augmente la fonction neutrophile à médiation par l'engouffrement.

Chez les macrophages, il favorise la transition des macrophages M1 vers M2 (les macrophages M1 sont pro-inflammatoires et les macrophages M2 ont un effet anti-inflammatoire), inhibe l'expression des cytokines et inhibe la formation d'ostéoclastes et donc la dégradation osseuse.

On pense que l'adénosine régule à la baisse l'activation et la prolifération des lymphocytes T en inhibant l'activation déclenchée par le récepteur des cellules T (TCR), en inhibant la mort cellulaire induite par l'activation des cellules T et en inhibant la mort cellulaire induite par le ligand Fas et Fas dans les cellules CD4.

De plus, la signalisation A2A peut conduire au développement de cellules régulatrices T (Tregs) connues pour exprimer à la fois CD39 et CD73 qui peuvent diminuer l'activation des cellules T. En particulier, les patients qui ne répondaient pas au méthotrexate se sont révélés avoir un niveau de prétraitement inférieur de CD39 sur les cellules Treg. (29)

En agissant sur la réplication de l'ADN par inhibition et sur la modulation de la réponse immunitaire par le système de l'adénosine, le méthotrexate va ainsi diminuer la division cellulaire et donc le renouvellement des cellules, notamment les cellules immunitaires dégradant le cartilage, en inhibant ainsi leur formation. De plus, il va moduler la réponse déjà présente au niveau articulaire en l'inhibant via les différentes actions citées précédemment. Il agit donc directement sur le système immunitaire et va par conséquent exposer à des risques.

La cytotoxicité du méthotrexate résulte de trois actions importantes : l'inhibition du DHFR, l'inhibition de la thymidylate synthase et l'altération du transport des folates réduits. L'affinité du DHFR pour le méthotrexate est bien supérieure à son affinité pour l'acide folique ou l'acide dihydrofolique, par conséquent, de fortes doses d'acide folique administrées simultanément n'inverseront pas les effets du méthotrexate. (27,29)

Cependant, le méthotrexate est un médicament immunosuppresseur ayant de nombreux effets indésirables et contre-indications.

En effet, le méthotrexate utilisé de manière prolongée et à faible dose peut être responsable de toxicité hépatique chronique à type de fibrose ou de cirrhose. Lors de l'utilisation du méthotrexate à haute dose, une augmentation brutale des enzymes hépatiques peut survenir, généralement transitoire et asymptomatique, sans conséquence à long terme, ni facteur de gravité.

Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise au traitement. Une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate peut survenir de façon aiguë tout au long du traitement et même à faibles doses. L'apparition de symptômes évocateurs (toux sèche, fièvre) doit donner lieu à des investigations appropriées (radiographie pulmonaire au minimum), pouvant conduire à l'arrêt du traitement si nécessaire. Avant la mise en route d'un traitement par méthotrexate, il est recommandé de pratiquer une radiographie du thorax, afin d'exclure une pathologie évolutive et de rechercher une infection latente ou une séquelle de tuberculose.

De par ses propriétés immunosuppressives, le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses incluant des infections opportunistes potentiellement fatales, dont des pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Il importe avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.

Le méthotrexate doit être utilisé avec une très grande précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives. La survenue d'une diarrhée ou d'une stomatite ulcéraire impose l'arrêt du traitement.

Lorsque cela est possible, les sites où il y a des plaques de psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Ce médicament est également tératogène : il importe de vérifier l'absence de grossesse avant toute administration de méthotrexate. Le méthotrexate entraîne une embryotoxicité, des avortements et des anomalies fœtales chez l'être humain. Le méthotrexate affecte la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration, avec pour risque une réduction de la fertilité. Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement. Les hommes et les femmes doivent adopter un moyen efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins les six mois suivants. Les risques d'effets sur la reproduction doivent faire l'objet de discussions avec les patientes en âge de procréer, et leurs partenaires doivent recevoir des conseils appropriés.

Une surveillance régulière des patients sous méthotrexate est nécessaire. La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose ou de la fréquence d'administration. Les effets indésirables peuvent cependant survenir à toutes les posologies et tout au long du traitement. La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés précocement. Lorsqu'ils surviennent, la dose doit être réduite ou le traitement arrêté.

La réintroduction éventuelle du méthotrexate doit être effectuée avec précaution, seulement en cas de nécessité après évaluation soigneuse du bénéfice attendu et

avec une surveillance particulière du risque de récurrence de la toxicité. En cas de toxicité au cours d'une cure, les doses d'acide folinique doivent être augmentées et l'hyperhydratation alcaline intensifiée.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis de l'adulte et de l'arthrite idiopathique juvénile, une surveillance biologique régulière pendant le traitement est nécessaire :

- de l'état hématologique (NFS, plaquettes): surveillance tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, puis trimestrielle;
- de l'état rénal (urée, créatininémie), de l'état hépatique (transaminases, albumine, bilirubine, phosphatases alcalines et gamma GT): surveillance mensuelle pendant les 3 premiers mois puis trimestrielle.

Une précaution supplémentaire doit également être prise lors des vaccinations : la vaccination par des vaccins vivants est généralement déconseillée. Des cas de dissémination après utilisation de vaccins vivants atténués (rubéole, variole) ont été rapportés.

De plus, le méthotrexate a une interaction médicamenteuse avec les anticoagulants oraux, et est contre-indiqué en association avec le probénécide, la triméthoprime, l'acide acétylsalicylique (si méthotrexate > 20 mg/semaine) et le phénylbutazone. Il est également déconseillé en association avec les autres AINS (méthotrexate > 20 mg / semaine), les pénicillines et le ciprofloxacine.

Il est également contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (passage de la barrière foeto-placentaire et excrété dans le lait maternel). (30)

Le léflunomide est un inhibiteur sélectif de la synthèse de novo de la pyrimidine, dont le métabolite actif, à de faibles doses, inhibe de manière réversible la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), étape qui limite la vitesse dans la synthèse de novo des pyrimidines. Contrairement à d'autres cellules, les lymphocytes activés augmentent leur pool de pyrimidine d'environ huit fois pendant la prolifération, les pools de purine ne sont augmentés que de deux fois. Pour répondre à cette demande, les lymphocytes doivent utiliser des voies de récupération et de synthèse de novo. Ainsi, l'inhibition de la DHODH par A77 1726 empêche les lymphocytes d'accumuler suffisamment de pyrimidines pour soutenir la synthèse d'ADN. En complément de cela, les effets anti-inflammatoires observés du métabolite peuvent être liés à sa capacité à supprimer sélectivement l'interleukine 1 et le Tnf  $\alpha$  par rapport à leurs inhibiteurs dans l'activation par contact lymphocytes / monocytes T. Il a également été démontré qu'il supprime l'activation du facteur nucléaire  $\kappa$ B, un puissant médiateur de l'inflammation lorsqu'il est stimulé par des agents inflammatoires. Enfin, l'A77 1726 peut réguler à la baisse la glycosylation des molécules d'adhésion, réduisant efficacement l'activation du contact cellule-cellule pendant l'inflammation.

La molécule joue donc sur une inhibition la prolifération des lymphocytes T activés, en plus d'effets anti-inflammatoires avec une efficacité similaire au méthotrexate.

A savoir que le composé issu du léflunomide persiste très longtemps dans le sang (une demi-vie longue, habituellement de 1 à 4 semaines), des effets indésirables peuvent donc survenir, ceux même après l'arrêt du traitement. Il a une métabolisation hépatique et une excrétion biliaire, entraînant une potentielle hépatotoxicité. C'est pourquoi des analyses sanguines régulières sont prescrites par le médecin et permettent de s'assurer de l'absence d'effet toxique pour le foie, mais aussi les reins ou les cellules sanguines. Les ALAT doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.

En cas d'élévation des ALAT entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de washout doit être initiée.

	ALAT	ASAT
Homme	8 à 45 UI/L	10 à 40 UI/L
Femme	6 à 35 UI/L	10 à 35 UI/L
Enfant	10 à 35 UI/L	10 à 35 UI/L

*Tableau 7 : récapitulatif des valeurs normales des ALATs et ASATs*

Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

Une surveillance de la numération sanguine doit aussi être mise en place pour éviter la leucopénie par l'effet immunosuppresseur. Généralement, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être réalisées avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines.

La tension artérielle doit être contrôlée avant de débiter le traitement, puis de façon périodique ou en cas de survenue de maux de tête persistants.

Dans de rares cas, ce médicament expose à des effets indésirables graves. Certaines situations doivent conduire à ne poursuivre le traitement qu'après un avis médical :

- éruption cutanée d'évolution rapide ou lésions des muqueuses (aphtes)
- fatigue inexplicée, douleurs abdominales importantes, coloration jaune des yeux ou de la peau

- diarrhée chronique inexpliquée
- toux ou difficulté à respirer
- picotements inhabituels, faiblesse ou douleurs dans les mains ou les pieds.

Des précautions sont nécessaires en cas d'antécédent de tuberculose, en raison de la possibilité d'une réactivation de l'infection.(31–33)

La sulfasalazine, vient plutôt en 2ème intention, elle appartient à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires digestifs. Le médicament se fixe sur la partie réactive des radicaux libres des phagocytes. La sulfasalazine diminue la formation de métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes, thromboxane A2, de plus, elle diminue le chimiotactisme et active les cellules Natural Killer ou NK. La sulfasalazine peut présenter une toxicité pour la peau (éruption, prurit), pour certaines cellules du sang (diminution des globules blancs et des plaquettes), pour le foie (hépatite) et pour les poumons (pneumopathie d'hypersensibilité) et des risques d'allergie (syndrome d'hypersensibilité avec fièvre) sont également associés. Toutes ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Pour prévenir ces effets indésirables, on évite de prescrire ce traitement en cas d'allergie connue à l'aspirine de par leur structure moléculaire similaire (qui les classe dans le groupe des acides arylcarboxyliques, structure responsable de l'activité d'inhibition des cyclo-oxygénases). (34)

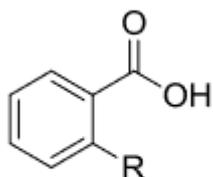


Figure 18 : Fonction arylcarboxylique, commune à l'acide acétylsalicylique

L'hydroxychloroquine, de la famille des antipaludéens de synthèse, sont des bases faibles qui interfèrent avec les fonctions phagocytaires par le biais d'une élévation du pH intracellulaire. Cela entraîne une altération de la présentation sélective des auto-antigènes, de faible affinité, tout en respectant celle des antigènes exogènes, de plus forte affinité.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine bloquent les réponses lymphocytaires T à la stimulation induite par les mitogènes et inhibent la production de certaines cytokines, d'interféron  $\alpha$  et de facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ). Cette molécule montrerait une efficacité clinique et structurale sur les atteintes articulaires et surtout un effet favorable sur le profil métabolique de ces patients, dont le risque vasculaire est

élevé, ce qui suggère d'associer l'hydroxychloroquine aux traitements de fond habituels.

Bien qu'aux doses habituelles les effets indésirables soient la plupart du temps bénins, il existe une toxicité oculaire à ne pas négliger, pouvant varier de dépôts cornéens jusqu'à des rétinopathies. (35,36)

### 2.2.3. Les biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les biothérapies, autrement appelés bio - médicaments, sont le produit d'une méthode thérapeutique fondée sur l'emploi d'organismes vivants (contrairement aux médicaments classiques issus de la chimie). Il s'agit généralement de bactéries, de levures ou de cellules d'origine animale à qui l'on va faire fabriquer, en modifiant leur ADN, le médicament que l'on souhaite obtenir et qu'elles ne fabriquent pas en temps normal.

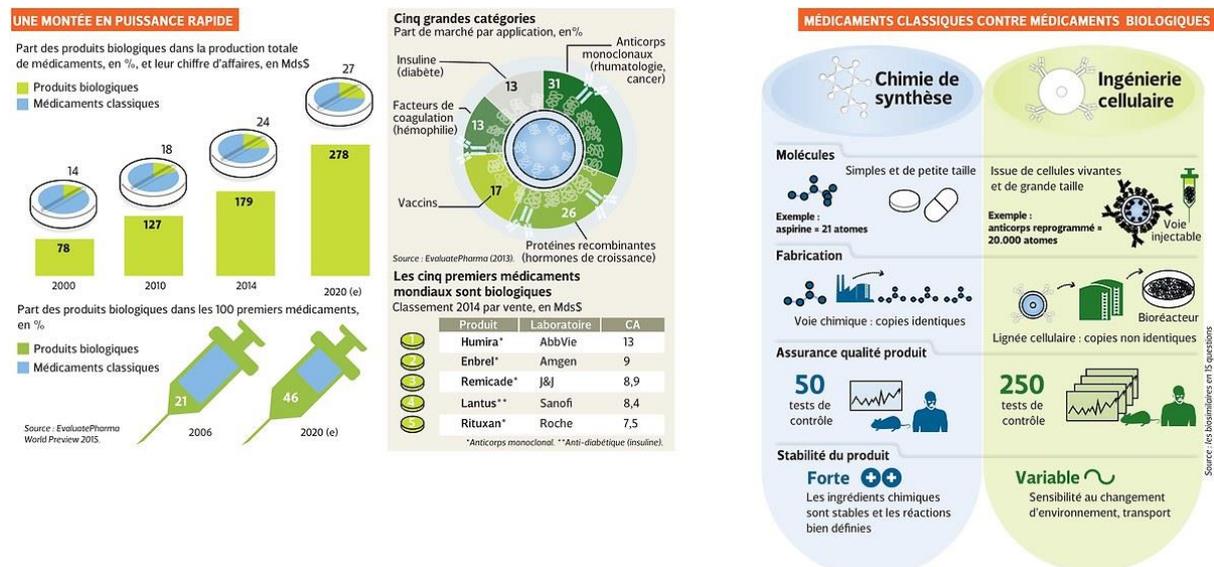


Figure 19 : La montée en puissance des biothérapies. (37)

Toutes ces protéines fabriquées par ce procédé n'existent pas à l'état naturel mais sont des médicaments très efficaces pour traiter des maladies comme le diabète, la polyarthrite, le cancer...

Dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques, ces traitements visent principalement à bloquer des mécanismes importants de l'inflammation, en ciblant précisément une cellule ou un messager chimique. La majorité de ces biothérapies sont des anticorps, ils ressemblent un peu à nos propres anticorps, dont le but est de nous défendre contre les virus, les bactéries ou tout autre élément pathogène. (26)

Les anti - TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha), une première classe qui cible une cytokine sécrétée par de nombreuses cellules de l'organisme et qui intervient de façon majeure dans les processus inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde.

Le TNF $\alpha$  est sécrété par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes. Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur, un pro-TNF qui, sous l'influence d'une endopeptidase à zinc, donne le TNF $\alpha$ .

Pour agir, le TNF $\alpha$  doit toujours se fixer sur un récepteur, lui-même porté par la cible, les anti-TNF $\alpha$  empêchent cette fixation et peuvent ainsi « neutraliser » un des éléments de la cascade inflammatoire.

Le TNF $\alpha$  stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les NK) vers le foyer inflammatoire. Il active aussi les systèmes microbicides des phagocytes et est mitogène pour les lymphocytes T et B (pour la mise en place de la réponse adaptative si la réponse innée n'est pas suffisante à la résolution de l'inflammation). De plus, il active la production de facteurs de croissance, qui seront indispensables à la réparation du tissu endommagé.

Il existe à ce jour 5 anti-TNF alpha commercialisés : l'etanercept (Enbrel®), l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®) et le certolizumab (Cimzia®). (26,38,39)

Les anti - IL (anti - interleukines), les interleukines 1 et 6 sont des cytokines pro-inflammatoires, c'est-à-dire qu'elles favorisent l'inflammation.

Comme le TNF $\alpha$ , l'IL-1 stimule l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire favorisant ainsi la migration des leucocytes circulant vers le site enflammé.

Un de ses rôles les plus importants est l'induction de la fièvre. L'IL-1 agit directement sur les centres de l'hypothalamus qui contrôlent la température corporelle. L'augmentation de la température du corps donne un avantage à l'organisme sur le pathogène : les lymphocytes se divisent plus vite et le système immunitaire adaptatif est donc mobilisé plus rapidement alors que certains pathogènes ne se divisent pas ou moins bien à des températures élevées. L'IL-1 induit aussi une diminution de l'appétit et favorise un certain type de sommeil.

L'IL-6 est produite par les phagocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules endothéliales en cas d'inflammation. Elle induit localement l'activation des phagocytes et la modification de l'endothélium. Elle favorise le recrutement de monocytes sanguins vers les tissus et la production de protéines de la phase aiguë par les hépatocytes.

Bloquer ces médiateurs permet donc de diminuer les réactions inflammatoires.

Il existe à ce jour deux molécules anti-interleukines commercialisées : l'anakinra (Kineret®), qui bloque l'activité de l'Interleukine 1 et le tocilizumab (RoActemra®) qui, lui, bloque l'Interleukine 6. Par cette action, c'est en fait le lymphocyte B qui est visé puisque l'Interleukine 6 est très importante, entre autres, pour la maturation de ce dernier. (26,38,39)

Les anticorps dirigés contre les lymphocytes.

Deux acteurs principaux des réactions inflammatoires et auto-immunes sont le lymphocyte T et le lymphocyte B, ces deux types de cellules communiquent entre elles mais envoient et reçoivent également des signaux d'autres cellules (macrophages, cellules dendritiques). En empêchant ces cellules de communiquer, on espère ainsi bloquer ou ralentir les mécanismes inflammatoires.

Le rituximab (Mabthera®) cible le lymphocyte B à travers un de ses récepteurs membranaires appelé CD20 (c'est pourquoi on appelle aussi le rituximab un « anti CD20 »). En se fixant sur le CD20, ce médicament entraîne la destruction de certains lymphocytes B.

Dans la PR chronique, les ostéoclastes sont essentiels à la résorption du cartilage minéralisé et de l'os sous-chondral, et la diminution ciblée des lymphocytes B par le rituximab inhibe la cascade faisant intervenir le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK)B, le ligand du RANK et l'ostéoprotégérine (RANK/RANKL/OPG), système régulateur de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes. C'est l'un des mécanismes grâce auxquels le rituximab pourrait, même en l'absence de réponse clinique, ralentir la progression de la destruction articulaire dans la PR.

L'Abatacept (Orencia®) empêche l'activation du lymphocyte T en bloquant le contact entre le lymphocytes T et d'autres cellules du système immunitaire. (26,38,40)

#### **TABLEAU RECAPITULATIF DES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION**

Vasodilatation	histamine, kinines; prostaglandines PAF, NO
Augmentation de la perméabilité vasculaire	histamine, bradykinine, C3a et C5a, PAF leucotriènes C4, D4, E4
Chimiotactisme	Leucotriène B4, C5a, chimiokines, produits bactériens, PDF, thrombine
Fièvre	TNF, IL1, IL6, Prostaglandine E2
Douleur	Bradykinine, prostaglandines
Destruction (cellules, matrice)	radicaux libres oxygénés enzymes des lysosomes, NO cytokines lymphocytaires

*Tableau 8 : Récapitulatif réalisé des médiateurs de l'inflammation et de leurs actions*

Action chimique / médicamenteuse	
Traitement de crise	Traitement de fond
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antalgiques de palier I, II voir III</li> <li>- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (inhibition des cyclo-oxygénases)</li> <li>- Injection de cortisone au niveau local</li> <li>- Anti-inflammatoire stéroïdiens (Cortisone en voie orale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthotrexate (inhibition des récepteurs à l'adénosine des cellules immunitaires - inhibition de la DHFR)</li> <li>- Léflunomide (inhibition de l'apport en pyrimidine pour les cellules immunitaires)</li> <li>- Sulfasalazine (inhibition des métabolites de l'acide arachidonique - diminution du chimiotactisme des cellules immunitaires)</li> <li>- Chloroquine et Hydroxychloroquine (inhibition des cellules présentatrices d'antigène donc diminution de la réaction auto-immune)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Biothérapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibiteurs du TNF<math>\alpha</math> (Adalimumab, Etanercept)</li> <li>- Inhibiteurs des interleukines (Anakinra, Tocilizumab)</li> <li>- Inhibiteurs des lymphocytes (Anti-CD20 - Rituximab)</li> <li>- Inhibiteurs des tyrosines kinase anti-JAK (Tofacitinib, Baricitinib)</li> <li>- Inhibiteurs du Nerve Growth factor (Tanezumab)</li> </ul>

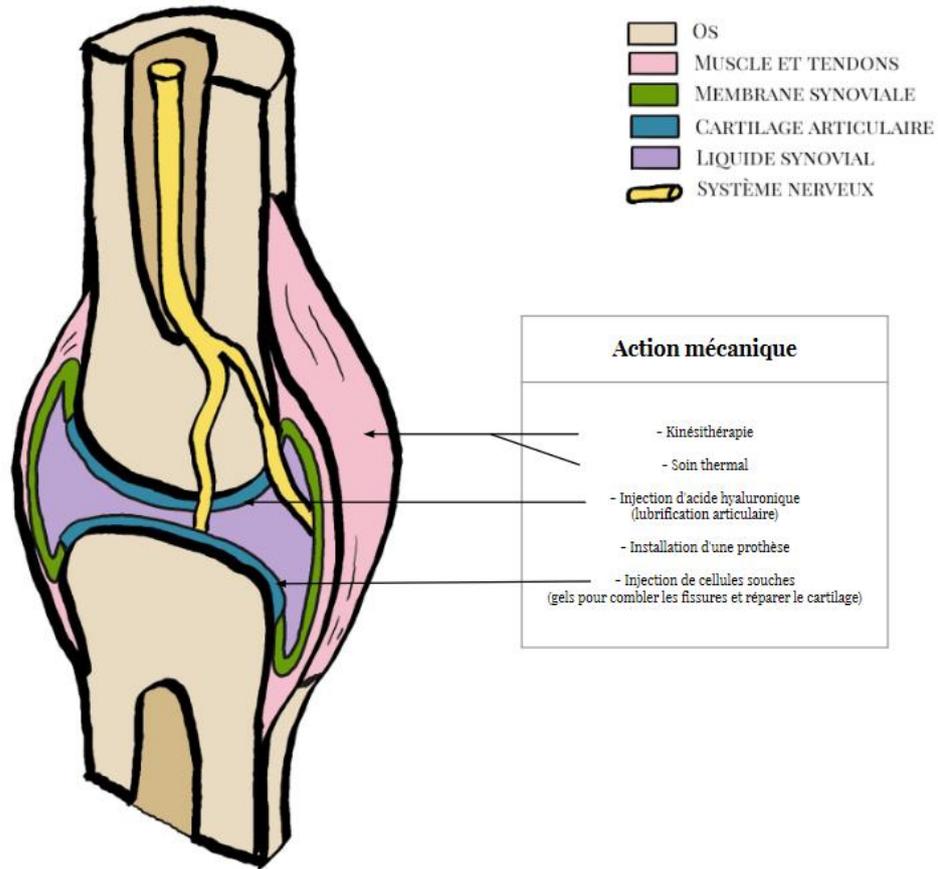


Figure 20 : Schéma réalisé récapitulatif des traitements utilisés en pratique pour soulager les symptômes articulaires liés à l'arthrose et ou à la polyarthrite rhumatoïde. (dessin simplifié d'une articulation de genou)

## **Partie III**

~~~~~

**L'utilisation de la phytothérapie en complément  
des traitements recommandés.**

~~~~~

# 1. Définition de la phytothérapie.

La terminologie du mot “phytothérapie” est assez récente, en effet le Dr Auguste Souis en 1865 tire son nom du Grec “*phytón*” qui signifie “végétal” et de la terminaison “*Therapeia*” stipulant “cure” ou “soin”. Ce terme définit donc l'utilisation des plantes dans un but thérapeutique.

Cette pratique est régie par 5 grandes notions :

- Le totum : c'est le terme qui signifie que la plante entière a un effet plus important que celui de l'un de ses constituants seuls.
- La synergie : définit l'action d'un constituant par son association avec d'autres. Chaque substance isolée ne donne pas d'effet thérapeutique, en revanche, le mélange de celles-ci permet l'obtention d'un effet.
- La médecine de terrain : elle fait référence à l'identification de la pathologie en comprenant son mécanisme, car le but n'est pas de traiter une conséquence du dysfonctionnement d'un organe mais le dysfonctionnement même de celui-ci.
- Le drainage : il relate la stimulation d'un organe ou d'un ensemble d'organes dans le but d'éliminer des toxines pouvant lui nuire.
- Le tropisme : ce terme renvoie à la notion d'organe cible. C'est le fait qu'une substance a une affinité plus particulière pour un organe précis.

## 2. Une médecine de toujours

Bien que le terme soit récent, la pratique de cette médecine traditionnelle a toujours existé. On a retrouvé des écrits gravés dans des tablettes d'argiles datant de l'époque Sumérienne (environ 3 000 avant Jésus Christ) référencant l'utilisation de près de 250 espèces de plantes sous différentes formes (décoctions, onguents, suspensions).

L'utilisation de plantes en Asie était aussi bien inscrite, l'empereur Shen Nong, en 2 800 avant Jésus Christ, rédige une pharmacopée traditionnelle appelée "*Psen tao*" référencant les plantes locales (cannelle, ginseng, réglisse) encore utilisées aujourd'hui dans la médecine chinoise et dont certaines ont été importées pour une utilisation en Occident.

D'autres traces relatant de ces pratiques en Syrie ou encore en Egypte ont été retrouvées datant d'il y a plus de 1 500 ans avant Jésus Christ mais il faudra attendre Hippocrate en l'an 400 avant Jésus Christ pour rédiger le "*Corpus Hippocratum*" qui explicitera l'utilisation de 250 plantes utilisées seules.

Par la suite, Dioscoride au premier siècle après Jésus Christ, référence 600 plantes dans l'ouvrage "*Demateria Medica*" puis, Galien (129-200), père de la pharmacie, met en place différentes galéniques et méthodes de réalisations de préparations magistrales. Hildegarde de Bingen, considérée désormais comme la première phytothérapeute d'Europe, ajoute des connaissances sur des plantes notamment exotiques, par l'écriture de l'encyclopédie naturelle "*Physica*" entre 1 098 et 1 179.

Jusqu'au XIX ème siècle, peu de plantes s'ajoutent au glossaire et avec l'arrivée de la chimie d'extraction, cette pratique subit une perte d'intérêt, qui retrouve une importance grandissante de nos jours.

### 3. La prise en charge des pathologies arthrosiques par la phytothérapie.

#### 3.1. Les plantes d'intérêt dans la réaction inflammatoire et immunitaire.

##### 3.1.1. *Tripterygium wilfordii* ou vigne du tonnerre divin.



(41)

La vigne du tonnerre divin est un arbuste grimpant de la famille des Celastraceae. C'est une plante qui peut mesurer jusqu'à 5 m de hauteur. Ses feuilles sont caduques, grandes et ovales. Ses fleurs, qui apparaissent au mois de juin et juillet, sont blanchâtres et groupées en panicules. Enfin, ses fruits teintés de rouge mesurent 1,5 cm de long.

La vigne du tonnerre divin se trouve principalement en Chine et dans d'autres régions asiatiques comme le Japon et la Corée du Nord.

C'est une des plantes dont les propriétés sont les plus connues. Ce dicotylédone possède des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, anti-néoplasiques et anti-angiogéniques de par les deux substances qui la composent, le triptolide et le celastrol, que l'on a pu extraire des racines de la plante.

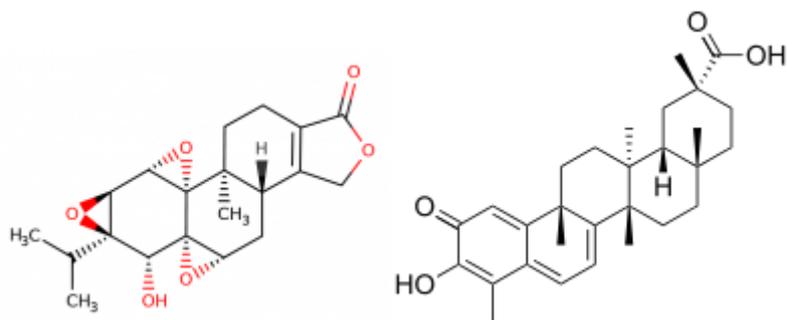


Figure 21 : Substance triptolide et celastrol contenues dans la vigne du tonnerre divin. (42,43)

Du côté du mécanisme, le triptolide inhibe le facteur NF- $\kappa$ B, qui module la transcription de gènes impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et la réponse inflammatoire (par inhibition du TNF- $\alpha$ ). En inhibant ce facteur, le triptolide inhibe l'activation des cellules phagocytaires d'où ses propriétés immunomodulatrices. De plus, ce composé inhibe la cyclo-oxygénase-2, ainsi que la production de métalloprotéases et de cytokines (IL-1, IL-6, prostaglandines), ce qui lui donne ses propriétés anti-inflammatoires. (44,45)

Le celastrol, quant à lui, peut inhiber la production des cytokines pro-inflammatoires et protéger l'érosion de l'os par inhibition de l'activité des ostéoclastes.

Néanmoins, ayant une action sur la transcription de gènes, et n'étant pas très spécifique des récepteurs visés, cette substance comporte beaucoup d'effets indésirables, la posologie est donc importante afin de limiter les risques. Les risques sont gastro-intestinaux comme les AINS, cardiaques avec hypotension, des troubles rénaux, anémies, leucopénies.

En termes de posologie, le *Tripterygium wilfordii* améliore certains symptômes de la polyarthrite rhumatoïde à de fortes doses (180 mg-350 mg par jour), la faible dose (60 mg par jour) ayant moins d'impact.

### 3.1.2. Le Théier ou *Camellia sinensis*.



*Camellia sinensis*, plus connu sous le nom de théier, est un arbuste d'Extrême Orient, qui appartient à la famille des théacées.

Ses feuilles alternes et persistantes, ont une forme allongée, elliptique. Elles sont brillantes, vert foncé, relativement coriaces, avec une texture assez épaisse. Les fleurs du théier sont blanches à jaune clair et mesurent entre 2,5 et 4 cm de diamètre.

Le composant fonctionnel du théier est un polyphénol, la catéchine, source antioxydante contenue aussi dans le vin rouge notamment (L'épigallocatechine-3-gallate est le nom de la catéchine du théier).

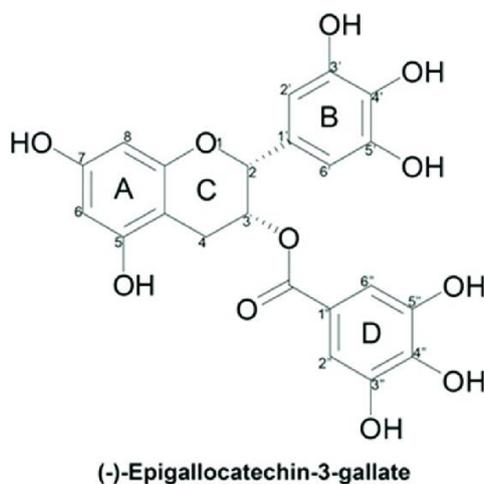


Figure 22 : Structure de la catéchine du théier (polyphénol principal de *Camellia Sinensis*). (47)

Cette molécule agit sur la production des cytokines pro-inflammatoires (interleukines) mais aussi sur le TNF- $\alpha$  en les diminuant. Elle réduit de plus la production de l'interleukine 8 diminuant le nombre d'anticorps circulant dirigés contre le cartilage articulaire.

De plus, cette plante agit sur les espèces réactives de l'oxygène en réduisant leur formation (correspond aux propriétés anti-oxydantes). Cette action régit une diminution de la réaction inflammatoire en inhibant la vasodilatation, la formation d'œdèmes ainsi que la formation d'érythèmes.

En termes de posologie, un adulte peut absorber jusqu'à 1200 mg de thé par jour (environ 12 tasses par jour maximum), ce qui correspond à une quantité de 960 mg de polyphénols dont environ 84 mg d'épigallocatechine-3-gallate en fonction de la pureté des gélules. En posologie usuelle, on s'astreint plutôt à 3 - 4 tasses par jour correspondant à 400 mg de thé soit 320 mg de polyphénols. On peut donc remplacer aussi le thé par des gélules de *Camellia Sinensis* en respectant ses doses.

Le problème majeur dans cette plante est son apport en caféine (environ 50 mg par tasse ou gélule). En effet, l'excès de caféine provoque de nombreux effets indésirables comme une augmentation de la nervosité, une agitation, une anxiété, des palpitations, insomnies, irritations de l'estomac, diarrhée... L'usage régulier de fortes doses de caféine entraîne un phénomène de dépendance dont le sevrage occasionne des maux de tête, somnolences en complément. Cette substance limitera l'absorption de thé pour les femmes enceintes. (48)

### 3.1.3. Harpagophytum procumbens ou harpagophyton.



(49)

L'*harpagophytum procumbens* fait partie des plus vieilles plantes connues pour ses propriétés anti-inflammatoires. C'est une plante herbacée vivace, appartenant à la famille des *Pedaliaceae*, qui provient des zones semi-désertiques d'Afrique du Sud. Elle possède une racine principale, qui est lignifiée. Celle-ci présente un certain développement vertical et profond. Les tubercules bulbeux forment donc ses racines secondaires. Ces racines peuvent être de taille imposante, et peser jusqu'à un kilogramme et demi. En phytothérapie, on utilise essentiellement les racines secondaires, ou tubercules de la plante.

La racine d'*harpagophytum* renferme des glycosides d'iridoïdes, notamment cinnamoylés (dont l'harpagoside), des glycosides de phénylpropanes (dont l'actéoside), des triterpènes, mais également des diterpènes de type abiétane (ferruginol). Le principal actif reste l'harpagoside, bien que le totum de la plante permette son action complète.

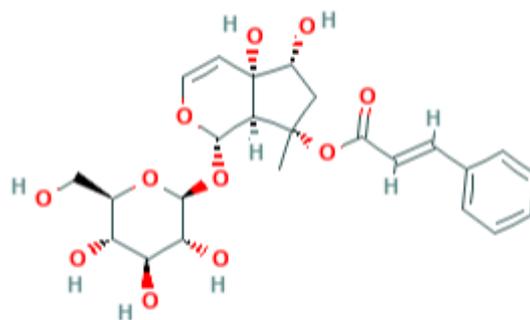


Figure 23 : Structure d'un harpagoside, responsable de l'activité de l'*harpagophytum*. (50)

Cette molécule agit sur plusieurs niveaux, d'une part en bloquant la production de cytokines pro-inflammatoires (Interleukine 6, Interleukine 1), les eicosanoïdes comme la prostaglandine E2, ou encore le facteur TNF- $\alpha$ , mais aussi en inhibant la cyclo-oxygénase 2 empêchant donc la production d'autres médiateurs de l'inflammation.

Au niveau de la posologie, la dose en harpagoside est au maximum de 80 mg par jour pour soulager des douleurs articulaires mineures, sachant que la teneur est d'environ 3 % (gluco-iridoïdes) dans une gélule de 200 mg, on peut donc aller jusqu'à 12 gélules par jour. Néanmoins, la posologie plus usuelle recommande entre 3 à 6 gélules par jour (donc environ 18 mg à 36 mg d'harpagoside), au cours des repas.

Parce que l'harpagophytum semble stimuler la sécrétion de sucs gastriques (au niveau de l'estomac), il est déconseillé aux personnes qui souffrent de reflux gastro-œsophagien, ou d'ulcère de l'estomac ou du duodénum. Les personnes qui souffrent de calculs biliaires doivent consulter leur médecin avant de prendre de l'harpagophytum (pour éviter qu'une augmentation de la sécrétion de bile ne déclenche une crise de colique biliaire). Enfin, l'harpagophytum est contre-indiqué avec l'utilisation d'anti-coagulants (notamment la warfarine) du fait de son effet sur les thromboxanes par la voie de l'acide arachidonique. (51)

### 3.1.4. Ribes Nigrum ou Cassis.



(52)

Cette plante de la famille des Grossulariacées est un arbrisseau touffu de la même famille que les groseilles. La feuille a 3 à 5 lobes et celui du milieu est de taille plus importante. Les fleurs sont regroupées en grappes. Le fruit est une baie noire surmontée des restes du calice. La substance végétale inscrite à la Pharmacopée est la feuille qui doit contenir au minimum 1% de flavonoïdes.

Les constituants connus sont :

- des polyphénols anthocyanosides
- des flavonoïdes
- des tanins

In vitro, l'action des tanins sur l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, la stimulation de la production des protéoglycanes et du collagène, l'inhibition de la migration des leucocytes ont été démontrées, mais il existe peu d'études in vivo.

De plus, l'activité de la feuille sur l'inflammation est aussi due aux composés polyphénols. Ces composés ont une activité anti-inflammatoire liée à une inhibition d'infiltration des leucocytes qui s'explique, au moins en partie, par une diminution des molécules d'adhérence intercellulaire exprimées à la surface des cellules endothéliales (ICAM-I et VCAM-I) et sont capables de moduler le TNF-alpha induit par transcription du VEGF. (53)

On va l'utiliser ici dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses mineures, habituellement, la dose utilisée est de 20 à 50 g de feuilles sèches en infusion dans un demi-litre d'eau que l'on boit tout au long de la journée. Mais cette plante est à éviter en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale du fait de la stimulation de ses deux fonctions (effet diurétique et stimulant cardiaque).

### 3.1.5. Le curcuma ou *Curcuma longa*.



(54)

Le *Curcuma longa* appartient à la famille des zingiberaceae, monocotylédone, c'est une plante persistante qui peut mesurer de 60 à 100 cm de hauteur, pourvue d'une tige courte et de longues feuilles engainantes. Les feuilles sont très longues, avec des lames elliptiques disposées en touffes, pouvant mesurer jusqu'à 1 m ou plus et dont le pétiole, effilé à la base, peut être aussi long que la lame.

La partie utilisée est le rhizome qui doit être récolté 7 à 8 mois après la plantation, quand il commence à sécher.

Le rhizome se compose de plusieurs parties, Le rhizome commercialisé est le rhizome primaire, ovale, oblong, piriforme et communément appelé «ampoule» ou curcuma «rond». Les rhizomes secondaires sont plus cylindriques, mesurent 4 à 7 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large et sont appelés «doigts». Ils sont de couleur jaunâtre à brun-jaunâtre à l'extérieur et jaune ou jaune orange à l'intérieur. Leur odeur est aromatique, leur goût chaud et légèrement amer.

Le composé actif principal est la curcumine, dont la structure chimique est nommée diféruloylméthane ou (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène - 3,5-dione, possède de nombreuses propriétés, les plus importantes étant ses propriétés anti-cancéreuses et neuro-protectrices. Ses propriétés anti-inflammatoires restent un usage traditionnel de cette plante, néanmoins, certaines cibles peuvent démontrer une activité réelle sur le processus inflammatoire.

C'est le cas de la COX-2, une cible de choix dans le traitement des cancers par l'élaboration d'inhibiteurs en tant qu'agents de prévention ou cytostatiques.

La curcumine peut interagir directement avec la COX-2, sur son site actif, par l'intermédiaire d'interactions hydrophobes majoritairement et d'une liaison hydrogène avec la sérine 530. Le fait qu'elle se fixe dans le site catalytique indique qu'elle agit

de manière compétitive à l'acide arachidonique qui en est le substrat naturel. Cependant, l'activité de la COX-2 n'est diminuée que de 20% en présence de curcumine. La curcumine reste intéressante car elle agit à d'autres endroits dans l'anabolisme des prostaglandines, notamment en amont, en diminuant la phosphorylation de phospholipase A2 cytosolique. La curcumine, en régulant négativement la production de prostaglandines, exerce une activité indirecte anti-angiogénique et est aussi capable de rétablir un équilibre en faveur d'une immunité acquise par l'intermédiaire de la baisse du recrutement de macrophages qui sont des cellules de l'immunité innée et non spécifiques.

L'inhibition de COX-2 bien qu'elle soit faible peut expliquer une baisse de la réaction inflammatoire de la part de la curcumine.

De plus, le rôle de la curcumine pour freiner le développement de la maladie d'Alzheimer fait intervenir des mécanismes anti-inflammatoires. En effet, en plus d'interagir avec les plaques amyloïdes et la protéine Tau, la curcumine régule le stress oxydatif par une action anti-oxydante, expliquée par ses propriétés anti radicalaires. Vu l'importance accordée aux régimes antioxydants dans la prévention de maladies chroniques comme les cancers, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et des pathologies cardio-vasculaires, les mécanismes antioxydants de la curcumine ont été largement étudiés. Cette capacité de piège de radicaux-libres est aussi exprimée par une inhibition de la peroxydation lipidique. Les composés antioxydants phénoliques, dont la curcumine fait partie, piègent les radicaux-libres par un mécanisme de transfert électronique et diminuent donc la présence d'espèces réactives de l'oxygène, à l'origine d'une réduction des réactions inflammatoires. (55)

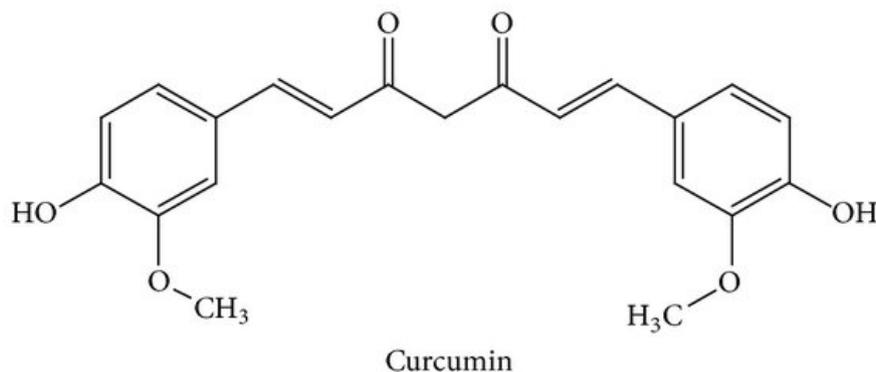


Figure 24 : Molécule de curcumine, composé actif du curcuma. (56)

Les doses usuelles utilisées sont environ de 60 à 200 mg par jour, en une à trois prises. Du fait d'une faible biodisponibilité, le curcuma est souvent associé à du poivre noir car la pipérine, le composé actif de ce dernier, améliore grandement son efficacité. L'action de la pipérine est d'inhiber la glucuronoconjugaison hépatique et intestinale. Or cette transformation métabolique de phase 2 tient une grande part dans l'élimination de la curcumine.

Les effets indésirables du curcuma sont une sécheresse de la bouche, des flatulences et des brûlures d'estomac (à des doses élevées). Certaines personnes

allergiques peuvent présenter des réactions intenses. Un surdosage se traduit par des nausées et des vomissements. De plus, les produits contenant du curcuma pourraient interagir avec les médicaments fluidifiants du sang, en particulier la warfarine (Coumadine), ainsi qu'avec les plantes aux propriétés anticoagulantes (ail, gingembre, ginkgo, ginseng, etc.). (57)

### 3.1.6. Boswellia serrata ou encens indien.



*Boswellia serrata* est un arbre à encens appartenant à la famille des Burseraceae. C'est une plante dicotylédone présente notamment dans les régions subtropicales à tropicales d'Asie, d'Afrique et des Amériques. La taille de cet arbre est généralement de six à sept mètres, bien que certains spécimens puissent atteindre les vingt mètres, l'écorce est épaisse et parfumée, les ramifications de cet arbre présentent un gonflement à intervalles réguliers. Les feuilles, disposées aux extrémités des rameaux, sont caduques, alternes, composées et imparipennées.

La partie que l'on va utiliser en médecine est la résine naturelle, extraite par incision dans le tronc de l'arbre.

Les analyses chimiques de cette résine conduites sur des extraits de *Boswellia serrata* originaires d'Afrique et d'Inde ont permis de retrouver jusqu'à 12 acides triterpéniques pentacycliques différents que l'on nomme "acides boswelliques".

Les constituants principaux sont au nombre de six :

- l'acide  $\beta$ -boswellique ( $\beta$ BA): le plus abondant
- l'acide  $\alpha$ -boswellique ( $\alpha$ BA)
- l'acide 11-céto- $\beta$ -boswellique (KBA)
- l'acide 3-O-acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique (AKBA)
- l'acide 3-O-acétyl- $\beta$ -boswellique (A $\beta$ BA)
- l'acide 3-O-acétyl- $\alpha$ -boswellique (A $\alpha$ BA).

L'activité anti-inflammatoire de l'encens indien est principalement due à sa richesse en acides triterpéniques pentacycliques. Les essais *in vitro* révélèrent un mécanisme d'action complexe, avec plusieurs cibles au sein de la cascade arachidonique. L'effet anti-inflammatoire général intéresse d'abord le domaine de la rhumatologie, pour

lequel il existe une véritable volonté de découvrir des alternatives aux glucocorticoïdes.

Les acides boswelliques ( $\alpha$ -boswellique,  $\beta$ -boswellique et leurs dérivés acétylé) sont, in vitro, des inhibiteurs sélectifs et non compétitifs de la 5-lipoxygénase, enzyme clé de la synthèse des leucotriènes (eicosanoïdes) et notamment le leucotriène B<sub>4</sub>. L'inhibition de cette dernière est dose-dépendante.

Ajouté à ça, l'AKBA (l'acide 3-O-acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique) et le KBA (l'acide 11-céto- $\beta$ -boswellique) sont des inhibiteurs réversibles de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) non sélectifs, l'inhibition étant concentration-dépendante, et les acides boswelliques bloquent la production de prostaglandines PGE<sub>2</sub> par inhibition directe de l'enzyme correspondante, la prostaglandine E synthase-1 microsomiale.

Le rôle des leucotriènes B<sub>4</sub> est de servir de relais de signalisation. Par une action chimiotactique, ils vont attirer et stimuler les lignées leucocytaires pour induire et maintenir une inflammation sur la zone lésée. De plus, ils vont augmenter la perméabilité vasculaire et stimuler des nocicepteurs locaux. Ils sont de puissants agents pro-inflammatoires, ils augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent directement les récepteurs nociceptifs locaux. Enfin, les leucotriènes (LTB<sub>4</sub>) 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 comme vu précédemment. En bloquant la formation de ces leucotriènes, on bloque ainsi une cascade inflammatoire et la destruction du cartilage articulaire, en obtenant par conséquent un effet analgésique léger par inhibition des nocicepteurs stimulés par les leucotriènes B<sub>4</sub>. (59–61)

L'arbre possède bien d'autres propriétés (intérêt dans l'asthme et les pathologies gastro-intestinales) que l'on ne détaillera pas ici.

On peut via le mécanisme d'action, rapidement comprendre les effets indésirables qui découlent de l'utilisation de *Boswellia serrata*, notamment par la non sélectivité de la cyclo-oxygénase, des effets de reflux gastrique et de fluidité sanguine surtout pendant la période de menstruation des femmes (par l'inhibition respective de la PGE<sub>2</sub> et de la formation des thromboxanes). Des nausées, diarrhées et rash cutanés ont aussi été constatés. Cette molécule interagit par ailleurs avec les AINS du fait du mécanisme commun, et on ne peut donc pas l'associer avec ce genre de médicaments. (60)

En termes de posologie, les gélules de *Boswellia serrata* doivent contenir au moins 70% d'acides boswelliques et on doit se situer à une consommation entre 600 mg à 1200 mg par jour, soit 2 à 3 gélules au cours des repas. Cela se fait le plus couramment par cure de un à trois mois dans des cas d'arthrose ou de polyarthrite.

### 3.1.7. Salix Alba ou saule blanc.



(62)

Le saule appartient à la famille des Salicacées. Cette famille compte 350 espèces réparties en deux à trois genres selon les classifications. Ce sont des arbres ou des sous arbrisseaux. Le peuplier et le tremble font aussi partie de cette classe. Le saule est un arbre dioïque pouvant mesurer entre 10 et 25 mètres. Son tronc est droit et le houppier dressé. Son écorce grise lisse est craquelée. Ses feuilles lancéolées alternes sont finement dentées et mesurent entre 5 à 12 cm. La partie que l'on utilise est ici l'écorce.

Le saule blanc renferme des hétérosides comme la salicine, le salicoside, la salicortine, la fragiline, la populine et la trémulacine mais aussi des composés phénoliques (la saligénine ou alcool salicylique).

On retrouve aussi de l'acide salicylique libre et des flavonoïdes (quercétol, lutéoline, eriodictyol, naringénine) ainsi que des tanins (proanthocyanidols).

Les flavonoïdes comme les anthocyanines vont révéler des propriétés antioxydantes et anti-radicalaires. Les hétérosides tels que la salicortine sont métabolisés en catéchols (salicine, saligénine, acide salicylique). Ces molécules diminuent l'expression des molécules d'adhésion (ICAM 1), et donc les déplacements de cellules immunitaires. Enfin les dérivés salicylés comme le salicylate de méthyle et l'alcool salicylique seront bio-transformés en acide salicylique. Cet acide inhibe la production de NO, de radicaux libres et de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF alpha, l'interleukine 6 et l'interleukine 1, par inhibition de la translocation nucléaire du NF kappa B. (63)

Le totum de cette plante en fait un traitement de choix dans les douleurs articulaires, en revanche, ses substances appartenant à la classe des salicylées sont à l'origine de beaucoup de réactions allergiques. De plus, il existe aussi des réactions au niveau de la muqueuse gastrique même si la formation d'ulcères semble être diminuée par les tanins mais par précaution, cette plante est à prendre au moment des repas et en cures discontinues. Son action anti agrégant plaquettaire la contre indique chez les patients traités par AVK, héparine ou anti agrégant plaquettaire. Elle est contre indiquée aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants.

En voie orale, le saule blanc est généralement pris en gélules de poudre totale de plante sèche à raison de 1 gramme par jour de principe actif.

### 3.1.8. Urtica dioica ou ortie piquante.



(64)

Cette plante fait partie de la famille des Urticaceae, que l'on retrouve généralement dans les régions tropicales et tempérées. Les feuilles d'*Urtica dioica* sont de couleur vert foncé (richesse en chlorophylle), alternes ou opposées deux à deux, ovales à lancéolées, cordiformes et se terminant en pointe, simples, charnues, à bords irrégulièrement dentelés. Elles sont en général plus longues que larges. Les feuilles, comme la tige, sont recouvertes de poils urticants mais seulement sur la face supérieure. Les nervures sont proéminentes sur la face inférieure. La tige aussi, comme la feuille est recouverte de poils urticants.

Ces poils urticants se retrouvent principalement chez les Urticaceae. Ils sont présents sur l'épiderme mature (tige et feuille) de l'ortie et dirigés vers l'extrémité de la plante. Ils sont durs, coniques à paroi riche en silice. On peut distinguer deux parties :

- La base ressemblant à une ampoule qui renferme les substances urticantes (acétylcholine, sérotonine, histamine, acide formique, formiate de sodium et leucotriènes).
- Une pointe effilée à l'aspect d'aiguille, coiffée d'une petite boule qui se brise facilement lors d'un contact. Elle laisse ainsi s'échapper le contenu de l'ampoule qui pénètre dans la peau, ce qui provoque une irritation locale.

Le caractère dioïque de la plante comme fait que les fleurs mâles et femelles sont rencontrées sur des pieds différents. Mais il peut arriver que l'on retrouve au sein d'une population, de faibles proportions de pieds monoïques (portant à la fois les fleurs mâles et femelles) et de pieds ne présentant aucune fleur. Elles ont comme point commun d'être de petite taille, regroupées, de couleurs vert-gris à verdâtres et apétales (sans pétales). Elles sont disposées en grappes ramifiées, allongées et

pendantes à l'aisselle des feuilles (jonction entre la feuille et la tige). Dans une grappe les fleurs sont disposées en alternance et au bout d'un pédoncule.

La partie utilisée en thérapeutique est la feuille, dont le totum est constitué de sels minéraux, de vitamines (C, E, K, B1 ou encore B2) mais aussi de métabolites comme les flavonoïdes (du quercétol (quercétol = quercetine), du kaempférol et de l'isorhamnétol) ainsi que des acides phénols comme l'acide caféique, des coumarines (scopolétol ou scopolétine) et des stérols.

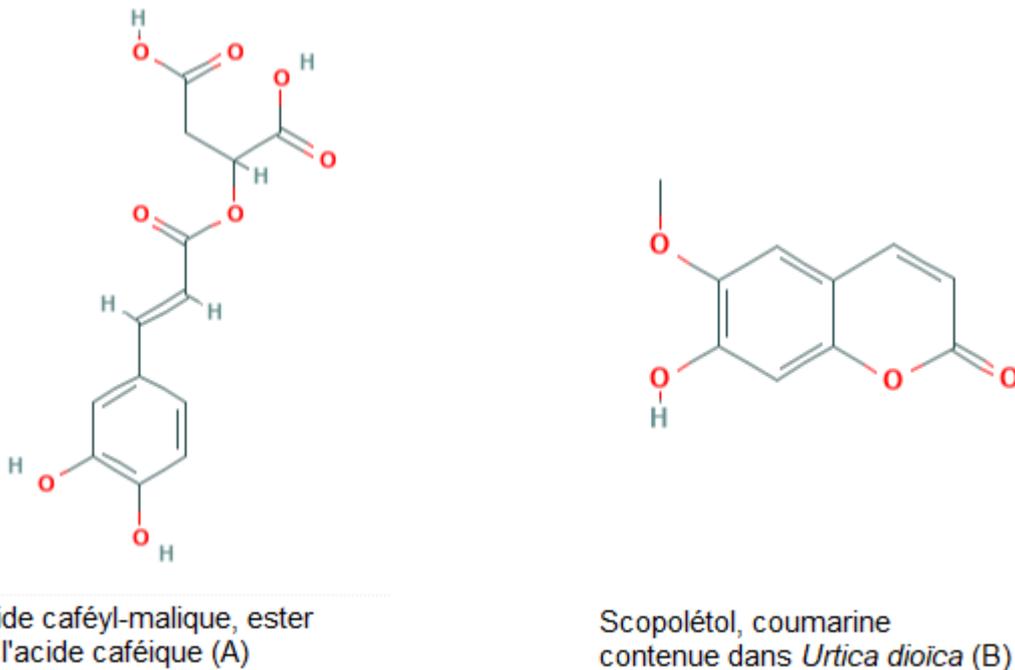


Figure 25 : Représentation moléculaire des métabolites principaux contenues dans *Urtica dioïca*. (65,66)

Il a été démontré au cours de différentes études in vitro que les dérivés de l'acide caféique et les extraits hydroalcooliques correspondants montrent une inhibition de la biosynthèse des métabolites de l'acide arachidonique, des leucotriènes et des prostaglandines avec un effet partiel sur l'activité de la 5-lipooxygénase et la synthèse du leucotriène B4. Il y a ainsi inhibition de l'activité des cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) qui jouent un rôle important dans la « cascade arachidonique ». Cette inhibition bloque donc la formation des prostaglandines pro-inflammatoires.

Parallèlement à ça, la plante a aussi une activité inhibitrice sur la production de TNF $\alpha$  et d'interleukine IL-1 de par une interaction avec le NF-kappaB, ce qui contribue à l'obtention d'un effet anti-inflammatoire. Enfin, la forte teneur de la plante en silicium permet la reconstitution de l'élastine pour assurer la souplesse au tissu et il favoriserait la fixation des éléments constitutifs (calcium, chondroïtine, phosphore, glucosamine) pour reformer au mieux l'articulation endommagée.

Peu d'effets indésirables sont à constater, on retrouve de rares cas d'allergies (démangeaisons, exanthèmes, urticaires, œdèmes, oligurie) et de troubles gastro-

intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées). Attention à ne pas conseiller cette plante à des patients traités par anticoagulants AVK (anti-vitamine K) du fait de la forte teneur en cette vitamine.

La toxicité aiguë de la plante est très faible. Des études réalisées chez la souris ont permis d'identifier la DL50 (Dose Létale 50 %) d'un extrait aqueux des parties aériennes de la plante. Elle est de 3,625 g/kg. Le risque de surdosage aux doses thérapeutiques est donc moindre.

La posologie de ces indications est de 8 à 12 g de feuille par jour, souvent retrouvée en préparation comme une infusion en y plongeant le tiers des feuilles dans 150mL d'eau pour réaliser trois infusions par jour. (67)

## 3.2. Les huiles essentielles en utilisation.

### 3.2.1. Définition et production d'une huile essentielle.

Les huiles essentielles appartiennent à l'aromathérapie, qui correspond à une méthode de soin par les odeurs au sens littéral. Cette pratique a vu son essor avec l'apparition de la distillation.

L'huile essentielle est un extrait naturel de plantes ou arbres aromatiques obtenu par distillation à la vapeur d'eau d'un composé oléo-résineux appelé "essence". Il existe plusieurs méthodes de production comme l'hydrodistillation, qui permet par chauffage d'entraîner les molécules aromatiques dans la vapeur d'eau afin d'être condensées par la suite.

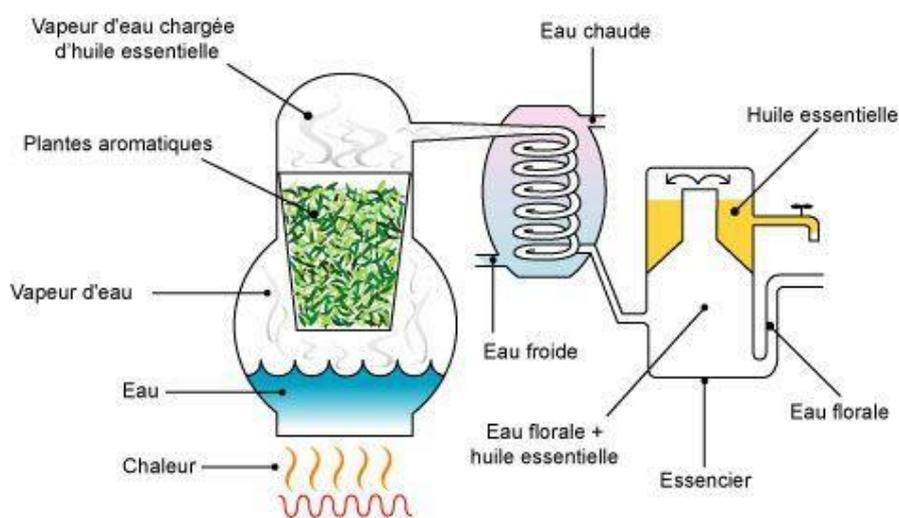


Figure 26 : Schématisation d'une hydrodistillation. (68)

On utilise aussi une méthode d'expression à froid, réservée aux agrumes dont l'huile essentielle est contenue dans le zeste ou le jus. Cette méthode consiste à extraire l'huile essentielle en pressant fortement le fruit via une presse hydraulique. Cette huile est ensuite séparée du reste par centrifugation.

Les caractéristiques physiques, organoleptiques, chimiques et chromatographiques des huiles essentielles sont définies sur le plan français par des normes établies par l'AFNOR (Association française de normalisation), élaborées par une commission spécifique (Commission T75A). Ces normes sont établies en étroite collaboration entre producteurs et importateurs, et sont donc le fruit d'un échange entre experts. La plupart de ces normes assurent un contrôle qualité des huiles essentielles et sont reprises sur le plan mondial pour devenir des normes ISO en prenant en considération les informations des experts mondiaux. (69)

### 3.2.2. La gaulthérie couchée ou *Gaultheria procumbens*.



(70)

La gaulthérie couchée ou thé du Canada (également appelée « wintergreen ») ou *Gaultheria procumbens*, est un arbrisseau d'Amérique du Nord, il appartient à la famille des Ericacées.

C'est un petit arbuste de moins de 15 cm de hauteur, dont les fleurs estivales, de couleur blanche à rose pâle et situées à la base des feuilles sont généralement solitaires en forme de petites cloches. Elles donnent d'octobre à mars des baies rouge écarlate. Les feuilles, une fois séchées et infusées ou mâchées, sont utiles pour faire baisser la fièvre et calmer les douleurs articulaires.

C'est une plante dont la molécule d'intérêt appartient à la famille des salicylés. Dans les feuilles de gaulthérie couchée, on va retrouver quasiment exclusivement du salicylate de méthyle, qui une fois dans l'organisme, se transformera en acide salicylique par voie enzymatique.

Il a déjà été expliqué les effets de l'acide salicylique, à savoir une inhibition des prostaglandines et des cyclo-oxygénases (COX1 et COX2) ainsi qu'une interaction avec le facteur NF-kappaB, diminuant la quantité formée d'interleukine IL-1 et de TNF $\alpha$ . L'inhibition de production de ces médiateurs/cytokines pro-inflammatoires va permettre de diminuer cette réaction. (71)

En termes de toxicité, le salicylate de méthyle doit à sa biotransformation en acide salicylique, quelle que soit la voie d'absorption, la symptomatologie d'une intoxication aux salicylés. L'ingestion ou le passage transcutané de doses toxiques provoquent des nausées, vomissements, tachypnée, hyperthermie, stimulation puis dépression du système nerveux central, insuffisance respiratoire et collapsus.

L'association du salicylate de méthyle avec un anticoagulant, notamment les anti-vitamines K (AVK) est déconseillée à cause du risque hémorragique. Par ailleurs, cette huile essentielle est irritante à l'état pur, il faudra donc la diluer à 20 % au minimum dans une huile végétale. Elle est déconseillée pendant les 3 premiers mois de grossesse et chez les enfants de moins de 6 ans. (69,72)

### 3.2.3. L'eucalyptus citronné.



(73)

L'eucalyptus citronné ou *Eucalyptus citriodora* est un arbre de la famille des Myrtacées. Ce grand arbre d'environ 50 mètres de haut possède un feuillage qui dégage une odeur citronnée, lui donnant son nom. Son écorce est fibreuse, grise ou gris brun et se détache en longs rubans. Les petites branches sont de couleur verte, comme les feuilles concolores, étroites, lancéolées, terminées en pointe et mesurant 7 à 15 centimètres de long sur 0,7 à 1,5 centimètres de large. Les fleurs sont regroupées par groupe de onze à vingt. Elles apparaissent en été et sont de couleur jaune crème. On retrouve cet arbre dans l'hémisphère sud surtout, en Australie, au Vietnam ou encore à Madagascar.

L'huile essentielle est ici extraite des feuilles. Elle possède des monoterpénols (citronellol, isopulégol, isopulégol-iso) mais c'est à l'aldéhyde terpénique citronnellal que l'huile essentielle devrait ses principales propriétés.

Son action se ferait sur les radicaux libres, permettant une neutralisation de la réaction radicalaire en supprimant les composés de types NOX, ce qui permet une diminution locale de la vasodilatation, des œdèmes, des érythèmes et de la sensibilité à la douleur. (69,71,74)

On peut aussi l'utiliser pour des propriétés anti-mycosiques ou encore en tant que répulsif pour moustiques.

A l'utilisation, l'huile essentielle de l'eucalyptus citronné peut provoquer une réaction cutanée au site d'administration, on préconise donc de l'utiliser avec une huile végétale.

Cette huile essentielle est fortement déconseillée pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Des huiles essentielles de petit grain combava (combawa) et de citronnelle de Java ont sensiblement la même composition que l'huile essentielle d'eucalyptus citronné. Elles sont donc indiquées dans les mêmes pathologies articulaires.

### 3.2.4. Le romarin à camphre.



(75)

Le romarin ou *Rosmarinus officinalis* est un arbrisseau de la famille des Lamiacées pouvant atteindre 1,5 m de haut, poussant sur des terrains arides et rocailleux. Dans certains biotopes de Corse, on le trouve au contraire aplati sur le sol, ce romarin dit « rampant » est apprécié pour ses propriétés ornementales. Le romarin possède des feuilles persistantes, allongées, d'un vert sombre et il fleurit au printemps et en automne en donnant des fleurs allant du bleu clair au violet. Le romarin se localise généralement dans le sud de la France, en Espagne ou encore en Italie. Il peut être utilisé en cuisine, en infusion ou encore en huile essentielle, ce qui va être le cas pour les pathologies arthrosiques.

L'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* comprend trois composés de base : l' $\alpha$ -pinène, le 1,8 cinéole ou eucalyptol et le camphre. Cependant, l'odeur du Romarin est variable selon son habitat, en fonction du pourcentage de ces trois composés de base et de l'apparition de composés spécifiques liés à son biotope. En France il est fort et plutôt camphré, car le pourcentage de cétone est élevé. En Corse il est plus doux de par la moindre présence de camphre et la forte présence d'ester, tandis qu'en Afrique du Nord il est davantage cinéolé ce qui lui donne une odeur plus pétillante et fraîche.

Les composants de la plante œuvrant pour l'activité de cette huile essentielle sont le camphre et l'eucalyptol.

Ces molécules agissent au niveau des "Transient receptor potential" ou TRPs, ce sont des canaux ioniques participant à la transmission de signaux du monde extérieur pour le milieu cellulaire. Une de ses fonctions que l'on utilise ici est sa sensibilité thermique. Le camphre est un agoniste des récepteurs sur les canaux ioniques TRPV1 et TRPV3 (Vanilloid receptor 1 et 3), une sous-famille des TRPs. Cette sous-famille se localise sur l'extrémité périphérique des neurones sensitifs, et leurs récepteurs sensoriels se trouvent sous l'enveloppe cutanée, dans les

muqueuses ou encore certaines régions du système nerveux central. Ces récepteurs membranaires vont induire par activation une dépolarisation cellulaire par entrée de cation  $Ca^{++}$ . Le potentiel d'action ainsi créé va transmettre une information de douleur au système nerveux central. Cela arrive lors de brûlures ou de fortes chaleurs ( $>43^{\circ}C$ ) mais le camphre lui, agoniste de ce récepteur, n'induit pas une douleur, en réalité, il désensibilise le récepteur ayant donc un effet analgésique.

L'autre molécule, le 1,8-cinéol (appelé eucalyptol) possède des propriétés de suppression d'acide arachidonique dans les monocytes, ce qui diminue la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 ou 6, ou encore le facteur  $TNF\alpha$ .

Ces propriétés sont utilisées en cutané au niveau des articulations douloureuses pour améliorer le confort de vie.

En revanche, cette huile essentielle ne peut pas être proposée à tous, le camphre étant neurotoxique et abortif, il ne peut être donné aux femmes enceintes, aux nourrissons et enfants de moins de 7 ans. De plus, des personnes souffrant d'épilepsies peuvent voir des crises apparaître à la suite de l'utilisation de substances camphrées (hyperexcitabilité neuronale). L'inhalation est fortement déconseillée par ailleurs, car le camphre peut avoir des propriétés de bronchoconstriction en plus de la neurotoxicité.

Ces huiles essentielles ont pu mettre en évidence les principaux axes d'action sur la réaction inflammatoire des pathologies arthrosiques. Il existe d'autres huiles essentielles d'intérêt ayant un mécanisme similaire à une plante ou huile déjà décrite que l'on pourra évoquer plus tard.

### 3.3. Les agents chondro-protecteurs

#### 3.3.1. Chondroïtine et glucosamine.

La chondroïtine que l'on trouve dans les compléments alimentaires est généralement obtenue à partir du cartilage de bovins d'élevage ou de porcs (extraits de trachées). Elle peut également être d'origine marine, extraite à partir de carapaces de tortues, de coquillages, arêtes de poissons (raie) et cartilages de requins.

La glucosamine, utilisée dans les compléments alimentaires, est fabriquée essentiellement en Chine. Elle est généralement obtenue après hydrolyse des exosquelettes de crustacés, riches en chitine. La glucosamine peut également être obtenue par synthèse.

Ces deux composés font partie intégrante du cartilage articulaire et participent au maintien des glycosaminoglycanes de la matrice cartilagineuse. Ils permettent selon des études de favoriser la synthèse des cellules du cartilage (stimulation de la synthèse des protéoglycanes : glycosaminoglycanes et acide hyaluronique) et d'inhiber les enzymes responsables de la destruction comme l'élastase. (76)

Dans le domaine médical, les études cliniques menées chez des patients atteints d'arthrose (dont certaines ont été citées précédemment) ont montré un effet bénéfique avec 1200 mg de chondroïtine sulfate par jour. L'effet de la chondroïtine sulfate est lent, la prise doit être maintenue pendant au moins 2 mois. Son effet est également rémanent, il perdure jusqu'à 2 mois après l'arrêt. La prise peut être continue ou périodique.

L'utilisation de la chondroïtine extraite de crustacés est déconseillée chez les personnes allergiques aux fruits de mer.

Pour la glucosamine, la dose efficace est de 1500 mg par jour. Il est conseillé de prendre de la glucosamine une fois par jour, pendant ou en dehors du repas. La prise doit durer au moins 2 mois puisque l'effet n'est perceptible qu'après 4 à 8 semaines. La glucosamine peut être prise en continue ou par cures.

Par précaution, la glucosamine d'origine marine comme la chondroïtine est déconseillée chez les personnes allergiques aux fruits de mer. (77)

#### 3.3.2. Les minéraux.

Le silicium est un minéral extrait le plus souvent de la prêle (*Equisetum arvense*), de l'ortie (*Urtica dioica*) ou du bambou (*Bambusa arundinacea*) qui en contiennent en grande quantité. Il n'existe pas à l'état libre dans la nature mais sous forme de dioxyde de silicium ou « silice » ou bien sous forme de silicates (kaolin, feldspaths). Le silicium est présent dans l'eau du robinet, certaines eaux de source et minérales, dans les céréales, les graines et la bière (sous forme d'acide orthosilicique).

Le silicium est un oligo-élément présent chez la quasi-totalité des êtres vivants. Un homme de 70 kg possède environ 8 g de silicium dans son organisme. Il entre dans la composition du collagène, de l'élastine et des parois des artères. Il permet donc la fabrication des os, des tendons et des ligaments, des cartilages, de la peau, des

cheveux, des ongles et de l'émail des dents. Il participe au maintien du squelette. Sa quantité dans l'organisme diminue avec le vieillissement. C'est pourquoi, il est traditionnellement proposé pour soulager les rhumatismes et améliorer l'aspect des cheveux et des ongles. Les effets bénéfiques du silicium pour le soulagement des symptômes liés à l'arthrose ne sont pas avérés. Il n'existe aucune preuve scientifique de l'intérêt d'une supplémentation en silicium dans l'arthrose. Cependant, de nombreux patients semblent soulagés par la prise de silicium organique. Le silicium est très mal absorbé par l'intestin et cela s'aggrave avec l'âge. L'organisme humain semble incapable de transformer le silicium minéral ingéré en silicium organique, forme active dans l'organisme. La forme organique serait donc mieux absorbée, mais cela reste à prouver. (77)

D'autres minéraux s'avèrent être importants pour le maintien constitutionnel des os, ligaments, tendons et articulations comme le cuivre, le manganèse, le sélénium ou encore le zinc.

Ces minéraux participent au fonctionnement de l'organisme pour produire la membrane cartilagineuse mais aussi à l'élimination des radicaux libres car ce sont les substrats de la superoxyde dismutase (Mn notamment). C'est pourquoi on peut aussi les retrouver dans la composition de certains compléments alimentaires. (77)

## **4. Les conseils à l'officine.**

### **4.1. Comment utiliser les plantes dans la vie courante.**

Les plantes maintenant détaillées, concentrons-nous désormais à en décrire l'utilisation. Il existe plusieurs procédés pour ingérer des plantes par voie orale et plusieurs voies d'administration pour l'aromathérapie.

Les extraits secs de plantes peuvent être consommés directement, ou enrobés dans une gélule, mais ils peuvent aussi être mis dans de l'eau, pour en extraire les composés sous la forme d'une tisane. Pour ce faire, il existe différentes méthodes :

#### **- La décoction**

La décoction consiste à faire bouillir pendant 30 minutes les parties dures de la plante médicinale comme les graines, rameaux, racines pour en extraire davantage de principes actifs. Mais avant de boire la tisane ainsi préparée, il est préférable de la filtrer.

Elle peut être conservée plusieurs jours au réfrigérateur.

### - L'infusion

Pour les plantes aux principes actifs volatils, le mode de préparation conseillé est l'infusion. Couramment utilisée dans les préparations des tisanes, l'infusion convient aux feuilles, fleurs ainsi qu'aux plantes aromatiques.

Pour ce faire, il suffit de placer la plante (fleur ou feuille) dans un récipient couvert et d'y verser de l'eau frémissante. En laissant en contact une dizaine de minutes, l'eau et les composés de la plante seront ainsi mélangés et prêts à la consommation.

L'infusion peut être conservée 1 ou 2 jours au réfrigérateur.

### - La macération

La macération est un procédé qui consiste à laisser séjourner une plante dans un solvant à froid pour en extraire les composés solubles (arômes, principes actifs).

La macération peut se faire dans une solution alcoolique, de l'eau, une saumure ou encore de l'huile.

Cette technique préserve les espèces chimiques fragiles car elle est pratiquée à froid mais elle n'est pas toujours aussi efficace que les techniques qui utilisent un chauffage.

Il suffit ici de mettre dans de l'eau le mélange de plantes souhaité et de patienter une nuit.

En aromathérapie, les huiles essentielles peuvent être utilisées de plusieurs manières, par voie orale, voie cutanée, ou encore en inhalation, on ne peut néanmoins pas prendre n'importe quelle huile et l'utiliser n'importe comment (les huiles essentielles camphrées ne s'utilisent pas en inhalation du fait de la toxicité sur le système nerveux central par exemple). Dans les pathologies arthrosiques, on utilisera surtout la voie cutanée et orale, car ce sont celles qui ont le plus d'intérêt.



(78)

## 4.2. Les associations bénéfiques.

Cette partie sera purement subjective et résulte de la continuité du regard que j'ai pu porter au cours de mes recherches et de ma rédaction ainsi que des retours de patients que j'ai pu avoir en pratique pour proposer ici des associations et conseils qui me semblent pertinents. De plus, les conseils qui suivent ne s'abstiennent pas d'une consultation médicale en amont, les propos tenus permettent de soulager des pathologies diagnostiquées, pour diminuer la consommation d'antalgiques plus classiques et améliorer le confort de vie des patients.

Tout d'abord au vu des plantes et huiles essentielles abordées, je souhaiterais conseiller des mélanges pour différentes affections rhumatismales.

Ces affections comportant des périodes de crises et des périodes de repos, on ne va pas utiliser les mêmes choses.

Pour traiter les **épisodes de crises**, je conseillerai en association un mélange à base d'**ortie piquante** (8 grammes de feuilles), de **cassis** (*Ribes nigrum*) (20 grammes de feuille) et de **saule blanc** (environ 10 grammes d'écorce) à faire macérer dans un litre d'eau par jour (pour environ 3 tasses journalières à consommer). L'action sur différents agents de l'inflammation (Inhibition des COX 1 et 2, modulation du facteur TNF $\alpha$ , diminution de la migration leucocytaire et inhibition des prostaglandines) associé aux propriétés diurétiques du cassis (que l'on pourrait aussi remplacer par du thé ou **Camelia sinensis**) et à l'apport en minéraux de l'ortie piquante, permet une réduction rapide de la crise inflammatoire. En termes de durée, je conseillerais une utilisation sur **5 à 7 jours** à raison de **3 tisanes par jour** (soit environ 1L par jour pendant 7 jours maximum). On n'excédera pas la durée d'une semaine pour éviter une stimulation de la fonction rénale sur le long terme.

En cas d'allergies aux salicylés (saule blanc en l'occurrence), d'insuffisance cardiaque ou rénale ou encore d'antécédents d'ulcérations gastro-intestinales, j'opterais plutôt pour une **infusion de résine de Boswellia serrata** en poudre (environ 1 gramme par jour) sous la forme de **3 tisanes par jour** au cours du repas pour une **durée de 7 jours**. Elle ne contient pas de salicylés ni d'effet diurétique, et seule, son effet sur la paroi gastrique (par inhibition de COX 2 et des prostaglandines gastro-protectrices) reste bien toléré. En revanche, il est préférable de proscrire cette résine pour les femmes enceintes.

En termes de complément, en huiles essentielles notamment, il est possible d'ajouter quelques applications cutanées sur des articulations particulièrement douloureuses. Une articulation en crise est une articulation oedémateuse, qui nécessite une résorption de l'oedème, c'est pourquoi on pourrait utiliser un mélange d'huiles essentielles diluées dans une **huile végétale d'Arnica montana** qui, riche en flavonoïdes, participe à la diminution de perméabilité des capillaires sanguins et lutte

contre la formation de l'oedème (79). Dans cette huile végétale je conseillerais un mélange à base d'**huile essentielle de gaulthérie couchée, d'eucalyptus citronné et d'hélichryse italienne**. Les propriétés d'inhibition de l'interleukine IL-1, du TNF $\alpha$ , et des cyclo-oxygénases 1 et 2 au niveau local ajoutées aux propriétés anti-radicalaires de l'eucalyptus citronné offrent déjà une action anti-inflammatoire cutanée. Mais l'ajout d'hélichryse italienne, dont les composants principaux sont des cétones avec les italdiones et des esters (l'acétate de néryle et propionate de néryle) aux propriétés anticoagulantes, et stimulantes de la régénération cutanée (immunostimulant et vasoconstricteur), va permettre la cicatrisation accélérée de la zone traitée. (80)

On pourra aussi remplacer l'**eucalyptus citronné** par une huile essentielle de **romarin à camphre** pour son action anesthésiante et anti-inflammatoire. Pour la posologie, il sera avisé de mélanger 5 gouttes de chaque dans 50 mL d'huile végétale d'arnica montana, ce mélange est à appliquer en cas de crise douloureuse 3 fois par jour. A savoir qu'il ne faut pas s'exposer au soleil après l'application (effet photosensibilisant du composé huileux). Ce mélange ne s'applique pas aux enfants de moins de 12 ans ni aux femmes enceintes, dû au camphre ou à la gaulthérie.

Il existe par ailleurs des formes toutes prêtes à l'emploi, souvent riches en menthol ou en eucalyptol qui se présentent sous la forme de gels ou encore de baumes. C'est le cas du baume du tigre, souvent utilisé chez le sportif (celui de couleur rouge) car il est riche en camphre et en menthol. Il permet via son effet chauffant de préparer le muscle à l'effort. Mais le camphre et le menthol peuvent aussi avoir un rôle antalgique et anti-inflammatoire, le rendant intéressant pour des douleurs ponctuelles et localisées. Le chondro-AID ice gel lui, ne contient pas de camphre, mais sa composition riche en menthol et eucalyptol donne au contraire un effet froid, anesthésiant pour les douleurs articulaires.



(81,82)

Pour ce qui est d'instaurer un traitement sur la durée, je conseillerais de prendre les plantes sous forme de gélules, de par sa simplicité et son conditionnement. Pour des

personnes sans pathologie gastro-oesophagienne ni traitement anti-coagulant, l'*Harpagophytum procumbens* prend tout son sens et il peut être associé au *Curcuma longa* pour obtenir un effet synergique sur l'inhibition de production des cytokines pro-inflammatoires et sur le facteur TNF $\alpha$ . Une spécialité que j'ai pu conseiller au comptoir et que j'apprécie dans la gamme vitasantis regroupe ces éléments avec l'ajout de minéraux et de vitamines.



(83)

	ACTIFS	mg pour 1 cp.L.P.	Équivalence spécialité / plante sèche 9g	Anti-inflammatoire	Analgésique	Chondro protecteur	Anti-oedémateux	Reminéralisant	
EXTRAITS SEC DE PLANTES	Extrait Sec d'Harpagophytum	100	600 mg	+++	+++	+++		++	
	Extrait Sec de Curcuma 95% Curcuminoïdes	100	6300 mg	++	+	++			
	Extrait Sec de Reine des Prés	150	900 mg	+++	++		+++		
	Extrait Sec de Prêle	50	120 mg	++	+	+++	+	+++	
	Extrait Sec de Poivre Noir	2,11	60 mg						
	Glucosamine HCl	200	Douleurs articulaires	+++	+++				
COFACTEURS ENZYMATIQUES	<b>Vitamines</b>								
	Vitamine B1	0,25	Coenzyme essentielle à certaines décarboxylases. Précurseur métabolique de la thiamine pyrophosphate (TPP). Nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux et des muscles. Indispensable à la transformation des glucides en énergie par le cycle de Krebs.						
	Vitamine B6	0,3	Cofacteur intervenant dans plusieurs réactions du métabolisme des acides aminés : transaminations, désaminations et décarboxylations. Intervient dans la réaction d'hydrolyse du glycogène en glucose.						
	Vitamine B12	0,6 µg	Cofacteur dans le métabolisme de chacune des cellules du corps humain, plus particulièrement dans la synthèse de l'ADN et sa régulation et dans la synthèse des acides gras et la production d'énergie.						
	Vitamine D3	1,25 µg	Chez l'adulte permet d'éviter l'ostéomalacie, le risque d'ostéoporose. Intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins. Influence plus de 200 gènes, aurait une action de réparation de l'ADN.						
	<b>Oligo-éléments</b>								
	Cuivre	0,25	Anti-inflammatoire	++					
	Manganèse	0,5	Antioxydant						

Tableau 9 : Composition de la spécialité Articoool du laboratoire Vitasantis. (83)

Cette spécialité possède de bonnes teneurs en actifs, de plus, le curcuma est associé ici au poivre noir ce qui augmente l'efficacité de celui-ci. La reine des prés et le prêle ajoutent une synergie anti-inflammatoire par inhibition des cytokines pro-inflammatoires et la glucosamine permet avec les oligo-éléments et les vitamines d'aider à conserver la structure du cartilage articulaire.

Pour un usage prolongé, je recommande **une posologie de 2 comprimés par jour au cours des repas.**

Il existe aussi d'autres spécialités plus axées sur l'amélioration de l'élasticité cartilagineuse, comme arkopharma qui propose une spécialité à base de **chondroïtine, de glucosamine, d'Harpagophytum** et de **vitamine C** à raison de 3 gélules par jour sur le long terme.



	Pour 3 gélules
Glucosamine*	1125 mg
Chondroïtine sulfate**	900 mg
Extrait d'Harpogophytum	150 mg

\* sous forme de chlorhydrate.  
\*\* sous forme de sulfate de sodium.

Tableau 10 : Composition de la spécialité Chondro-AID FORT du laboratoire Arkopharma.

Ou encore le laboratoire santé verte avec une spécialité à base de **glucosamine**, **chondroïtine**, d'**acide hyaluronique** et de **Curcuma** ajouté à de l'**Harpagophytum**.



Composition pour 2 comprimés :

Sulfate de Glucosamine 2KCl titré à 95% (Soit 1000mg de Sulfate de Glucosamine 2KCl) 1052,6mg

Sulfate de Chondroïtine titré à 90 % (Soit 800mg de Sulfate de Chondroïtine) 888mg

Méthyl-sulfonyl-méthane 200mg

Extrait sec de rhizomes de Curcuma titré à 95% de curcuminoïdes 105mg

Extrait sec de racines de Griffes du diable titré à 5% d'iridoïdes 70mg

Acide hyaluronique 14mg

Tableau 11 : Composition de la spécialité GCA 2700 du laboratoire santé verte. (85)

Cette dernière possède une bonne teneur en chaque élément, ce qui fait que 2 gélules par jour pendant un repas suffisent à apporter un confort. Le méthyl-sulfonyl-méthane est un composé qui était utilisé pour assurer le maintien du bon fonctionnement du cartilage articulaire et des tendons, néanmoins, son efficacité n'a pas été prouvée et il ne peut aujourd'hui prétendre à jouer ce rôle. (86)

Si le patient possède un traitement anticoagulant, il sera préférable d'éliminer l'*Harpagophytum procumbens* sans l'avis de son médecin traitant, néanmoins, le *Curcuma longa* peut suffire à soulager ces douleurs sur le long terme. Une autre spécialité de chez naturactive étant du curcuma associé au gingembre pour augmenter l'absorption du composé peut convenir pour soulager les douleurs articulaires mineures ou en complément d'autres traitements.



(87)

Sa composition pour une gélule est de 110 mg d'extrait sec de rhizomes de *Curcuma longa* (équivalent à 105 mg de curcuminoïdes), un épaississant (hydroxypropylméthylcellulose), et du gingembre à hauteur de 60 mg d'extrait sec de rhizomes de *Zingiber officinale*. (88)

Pour des patients souffrant de pathologies gastro-oesophagiennes (ulcération digestives, acidité gastrique chronique), et sans avis du médecin traitant, on utilisera préférentiellement les compléments à base de **chondroïtine** et **glucosamine** seuls, ou encore des **minéraux** tels que la silice. Le but étant de ne plus influencer sur l'activité des cyclo-oxygénases qui a un rôle majeur dans l'inhibition de la réaction inflammatoire mais plutôt sur la nutrition du cartilage, et la diminution du stress oxydatif. Une spécialité pour laquelle j'ai eu de bons retours au comptoir se prend sous la forme de comprimés à raison de 3 par jour. Les fortes concentrations en actifs et l'association avec de la vitamine C et D, ainsi que du manganèse et du cuivre me paraissent ici pertinentes pour des personnes souffrant de pathologies gastro-oesophagiennes.



**Pour 3 comprimés par jour :**

- Glucosamine : 1113.75 mg
  - Chondroïtine : 881 mg
  - Extrait de pomelo : 222.4 mg, dont bioflavonoïdes : 100 mg
  - Vitamine C : 80 mg (100%\*)
  - Manganèse : 2 mg (100%\*)
  - Cuivre : 0.5 mg (50%\*)
  - Vitamine D : 5 µg (100%\*)
- \*Apports de Référence

*Tableau 12 : Composition de la spécialité Articulations du laboratoire Ysonut. (89)*

En revanche, à forte dose, la glucosamine et la chondroïtine interagissent sur la fluidité sanguine en l'augmentant, rendant délicate l'utilisation conjointe de ces composés avec des anticoagulants. De plus, les femmes enceintes et les enfants ne pourront utiliser ces compléments alimentaires, du fait d'un risque malformatif et d'une non-étude sur les enfants (étant rarement concernés par ces pathologies). Bien d'autres spécialités existent et je n'ai développé ici que celles que j'ai eu l'occasion de conseiller lors de mon expérience au comptoir, et pour lesquelles j'ai reçu des retours positifs.

## Synthèse et conclusion :

Les pathologies arthrosiques sont des pathologies qui, à l'heure actuelle, ne bénéficient pas de traitement curatif. Les médicaments utilisés, bien qu'ils soient de plus en plus innovants et spécifiques, ne permettent que de pallier à l'inconfort des patients qu'ils traitent, et malheureusement parfois, cela reste peu efficace et expose à des effets secondaires que les patients peuvent juger trop importants. Souhaitant devenir actifs dans la prise en charge de leur pathologie, ils peuvent alors se tourner vers la phytothérapie, médecine de toujours, souvent considérée à tort comme une médecine douce et les risques d'interactions peuvent donc survenir facilement chez ces personnes qui ont pour la plupart d'autres pathologies associées. C'est pourquoi cette thèse référence les traitements actuels, les prises en charge de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les différents mécanismes d'actions impliqués pour permettre de conseiller au mieux et à moindre risque les patients venant à l'officine. La phytothérapie détaillée ici vient s'inscrire dans un ensemble, englobant la prise en charge par les médecins généralistes, spécialistes, les kinésithérapeutes, les ostéopathes ou encore les médecins des centres thermaux pour y ajouter un maillon, le pharmacien, apte à conseiller dans le but d'aider à soulager les douleurs, de diminuer la prise d'antalgiques ou encore de répondre aux interrogations de certains patients.

De manière générale, pour des patients polymédiqués et souffrant de multiples pathologies, il est important de connaître les mécanismes d'actions des différentes plantes que l'on est amené à conseiller ainsi que des mécanismes des médicaments pris par le patient. Les formes locales (gels, huiles essentielles), bien qu'elles ne soient pas dépourvues d'innocuité, restent un conseil sûr pour soulager des douleurs ponctuelles et localisées. Des douleurs plus diffuses et qui perdurent dans le temps nécessitent quant à elles tout d'abord une réévaluation médicale par le ou les médecin(s) référent(s) puis si besoin l'utilisation d'un complément alimentaire sur la durée.

Personnellement, la rédaction de cette thèse m'a permis d'affiner mes connaissances sur des pathologies aux mécanismes complexes et m'a amené à comprendre dans quelles conditions il est possible d'intégrer la phytothérapie, et les prérogatives que le pharmacien doit connaître avant de dispenser un conseil.

**Titre :** Utilisation de la phytothérapie dans les manifestations rhumatismales à l'officine.

**Résumé :** Cette thèse bibliographique a pour but de donner différents moyens au pharmacien d'officine pour accompagner les patients souffrant de pathologies rhumatismales à gagner en confort de vie au quotidien par le biais de la phytothérapie. Elle décrit les voies d'administrations utilisables, les précautions d'emploi mais aussi les contre-indications vis-à-vis des traitements utilisés par les patients.

**Mots-clés :** Arthrose ; Polyarthrite rhumatoïde ; Articulations ; Cartilage ; Accompagnement ; Innovations ; Phytothérapie ; Aromathérapie ; Conseils ; Compatibilité

---

**Title :** Phytotherapy used in rheumatic's affections at pharmacy.

**Abstract :** This text gives some material to the pharmacist in order to carry the patients suffering from rheumatic affections to become more comfortable thanks to phytotherapy. It does describe the mechanisms of action known, the route of administration but also contraindications and classical treatment compatibilities.

**Keywords :** Arthritis ; Polyarthritits rheumatoid ; Joints ; Cartilage ; Medical innovation ; Carrying ; Phytotherapy ; Aromatherapy ; Advice ; Compatibility

## Références bibliographiques

1. Fondation arthrose - La Fondation Arthrose [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.fondationarthrose.org/L-arthrose.aspx>
2. Dahha F. Evaluation du risque infectieux des AINS dans les cellulites cervico-faciales. :85.
3. REACTION INFLAMMATOIRE [Internet]. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>
4. Les articulations du genou [Internet]. Mon arthrose. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.mon-arthrose.com/arthrose-du-genou/les-articulations/>
5. Estelle. La réponse immunitaire [Internet]. bonnetetebaskets. 2017 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.bonnetetebaskets.com/single-post/2017/07/23/la-reponse-immunitaire>
6. Iorrain1. Immunologie (généralités) [Internet]. Immunité des greffes. 2015 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://greffondespoir.wordpress.com/le-rejet-de-greffe/>
7. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>
8. Arthrose | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/contenus-commun/pathologies/rhumatologie/arthrose.html>
9. Ulcère gastro-duodénal : Physiopathologie des ulcères [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: [https://hepatoweb.com/ulcere\\_physiopathologie.php](https://hepatoweb.com/ulcere_physiopathologie.php)
10. Les-morphiniques-(Dr-Olivier).pdf.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: [https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Les-morphiniques-\(Dr-Olivier\).pdf/](https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Les-morphiniques-(Dr-Olivier).pdf/)
11. Sellam J, Berenbaum F. Quand adresser au chirurgien un patient arthrosique ? Rev Prat. mai 2012;VOL. 62:648.
12. NIZARD R. Prothèses de genou. Rev Prat MÉDECINE GÉNÉRALE. déc 2016;TOME 30(N° 971):2.
13. La prothèse de genou 12 2019 [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.docteurperraudin.com/prothese-genou-glisement-charniere.html>
14. VIDAL - Gonarthrose, coxarthrose - Prise en charge [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1586/gonarthrose\\_coxarthrose/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1586/gonarthrose_coxarthrose/prise_en_charge/)
15. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. Rev Médecine Interne. 1 déc 2019;40(12):816-25.
16. Netgen. Rhumatologie Une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'inflammation chronique en rhumatologie : les inhibiteurs des Janus kinases [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-414/Rhumatologie-Une-nouvelle-option-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-de-l-inflammation-chronique-en-rhumatologie-les-inhibiteurs-des-Janus-kinases>
17. Chevalier X, Eymard F. Avancées et nouveautés thérapeutiques dans l'arthrose. Bull Académie Natl Médecine. janv 2018;202(1-2):183-94.
18. Le tanezumab dans l'arthrose : des résultats toujours en demi-teinte [Internet]. Le tanezumab dans l'arthrose : des résultats toujours en demi-teinte | Univadis. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/le-tanezumab-dans-l-arthrose->

des-resultats-toujours-en-demi-teinte-718421

19. Université de Montréal. Chap1 Les Voies de la Douleur.pdf [Internet]. 2013 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
20. Plazanet M. Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique. *Sci Pharm*. 2017;dumas-01929409.
21. Essais en cours [Internet]. ECELLFRANCE. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ecellfrance.com/fr/essais-cliniques/essais-en-cours/>
22. HAS. La prise en charge de votre polyarthrite rhumatoïde.pdf [Internet]. 2008 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp\\_ald\\_polyarthrite\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/gp_ald_polyarthrite_.pdf)
23. Netgen. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-10/30226>
24. GUILLEMIN F, BRIANCON S, POUREIL J. INDICE FONCTIONNEL : Health Assessment Questionnaire. *Rev Rhum*; 1991.
25. Pincus T. Electronic multidimensional health assessment questionnaire (eMDHAQ): past, present and future of a proposed single data management system for clinical care, research, quality improvement, and monitoring of long-term outcomes. :17.
26. LES TRAITEMENTS DE FOND DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <http://af-polyarthrite.net/nl2/nl2letraitements.html>
27. METHOTREXATE (methotrexate) Action And Clinical Pharmacology | Pfizer Medical Information - Canada [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pfizermedicalinformation.ca/en-ca/methotrexate/action-and-clinical-pharmacology#>
28. Division Cellulaire De Cycle Cellulaire Illustration de Vecteur - Illustration du cycle, division: 121129093 [Internet]. Dreamstime. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/division-cellulaire-cycle-image121129093>
29. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 1 mai 2019;86(3):301-7.
30. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202412.htm>
31. VIDAL - Léflunomide [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/18942/leflunomide/>
32. ARAVA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp780-ARAVA.html>
33. Résumé des caractéristiques du produit - LEFLUNOMIDE MYLAN 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66092483&typedoc=R>
34. GRANDIN M. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. [Internet]. Angers; 2012. Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20062326/20137MSP1638/fichier/1638F.pdf>
35. Souteyrand DG, Chronopoulos A. Toxicité médicamenteuse et ophtalmologie. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2015;7.
36. Pourrat J. Bénéfices et Risques du traitement par PLAQUENIL [Internet]. Néphrologie et Immunologie Clinique présenté à; CHU Rangueil. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lupus\\_et\\_benefices\\_du\\_plaquenil\\_-\\_pr\\_pourrat.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/lupus_et_benefices_du_plaquenil_-_pr_pourrat.pdf)
37. Le marché des biothérapies en plein boom [Internet]. Investir. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://investir.lesechos.fr/dossiers/en-plein-boom-le-marche-des-biotherapies-dessine-l-avenir-de-la-pharmacie/en-plein-boom-le-marche-des-biotherapies-dessine-l-avenir-de-la-pharmacie-1523981.php>
38. TNF, Tumor necrosis factor [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 12 août 2020].

- Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/tnf-tumor-necrosis-factor/>
39. Les médiateurs de l'inflammation — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>
  40. Mednet - CME, CHE | Les anti-lymphocytes B dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <http://www.mednet.ca/fr/report/les-antilymphocytes-b-dans-le-traitement-de-la-p.html>
  41. *Tripterygium wilfordii*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tripterygium\\_wilfordii&oldid=172880722](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tripterygium_wilfordii&oldid=172880722)
  42. Celastrol. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Celastrol&oldid=965660844>
  43. Triptolide [Internet]. Fermentek. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fermentek.com/product/triptolide>
  44. Dudics S, Langan D, Meka RR, Venkatesha SH, Berman BM, Che C-T, et al. Natural Products for the Treatment of Autoimmune Arthritis: Their Mechanisms of Action, Targeted Delivery, and Interplay with the Host Microbiome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 24 août 2018 [cité 18 août 2020];19(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164747/>
  45. Song X, Zhang Y, Dai E. Therapeutic targets of thunder god vine (*Tripterygium wilfordii* hook) in rheumatoid arthritis (Review). *Mol Med Rep*. 1 juin 2020;21(6):2303-10.
  46. Théier. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Th%C3%A9ier&oldid=179406738>
  47. Figure 1. Chemical structure of (-)-Epigallocatechin-3-gallate. The... [Internet]. ResearchGate. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of--Epigallocatechin-3-gallate-The-four-rings-resulting-from-the\\_fig1\\_330674711](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of--Epigallocatechin-3-gallate-The-four-rings-resulting-from-the_fig1_330674711)
  48. Théier - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/theier-camellia-sinensis.html>
  49. *Harpagophytum procubens* [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ethnoplants.com/fr/plantes-graines-afrique/104-harpagophytum-procumbens-griffe-du-diable-graines.html>
  50. PubChem. Harpagoside [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281542>
  51. *Harpagophyton* - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/harpagophyton-harpagophytum-procumbens.html>
  52. Cassis -*Ribes nigrum*- feuille circulation,articulation,perte de poids [Internet]. Votre Herboristerie en ligne et à Grenoble. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.herboristerie-grenoble.com/nos-plantes-medicinales-de-a-a-z/964-cassis-ribes-nigrum-feuille-circulation-articulation-perde-de-poids-immunite>
  53. Gerbaka S. Le cassis (*Ribes nigrum* L.): études botanique, chimique et effets thérapeutiques. 1987;92.
  54. Curcuma. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Curcuma&oldid=180336406>
  55. Jourdan J-P. Curcuma et curcumine: de l'histoire aux intérêts thérapeutiques. *Sci Pharm*. 2015;dumas-01517353:141.
  56. Chemical structure of curcumin. [Internet]. ResearchGate. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-curcumin\\_fig7\\_283281127](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-curcumin_fig7_283281127)
  57. Curcuma - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma->

longa.html

58. *Boswellia*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boswellia&oldid=167844717>
59. *Boswellia*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boswellia&oldid=167844717>
60. *Boswellia*: Uses, Dosage, Side Effects, and More [Internet]. Healthline. 2013 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/boswellia>
61. Delfaut B. *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.: une plante ancienne aux propriétés nouvelles. *Sci Pharm*. 2018;dumas-01845371:156.
62. *Salix alba*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salix\\_alba&oldid=177671694](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salix_alba&oldid=177671694)
63. CAZAU-BEYRET N. PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ARTICULAIRES PAR AROMATHERAPIE ET PHYTOTHERAPIE [Sciences pharmaceutiques]. Toulouse III; 2013.
64. Grande ortie. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Grande\\_ortie&oldid=179528779](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Grande_ortie&oldid=179528779)
65. PubChem. Scopoletin [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280460>
66. PubChem. Caffeoylmalic Acid [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6124299>
67. Delahaye J. Utilisations de l'ortie-*Urtica dioïca* L. *Sci Pharm*. 2015;dumas01232406:228.
68. 2. Méthodes de production et de fabrication des huiles essentielles - Les huiles essentielles [Internet]. 2012 [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://tpejbs2012.canalblog.com/archives/2012/02/13/23515420.html>
69. GAYDA A. ETUDE DES PRINCIPALES HUILES ESSENTIELLES UTILISEES EN RHUMATOLOGIE [Sciences pharmaceutiques]. Toulouse III; 2013.
70. Gaulthérie - [Internet]. 2018 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://cho-ku-rei.fr/huile-essentielle-gaultherie/>
71. Malaquin-Pavan E. Aromathérapie scientifique: préconisations pour la pratique clinique, l'enseignement et la recherche. 2018 avr p. 177. Report No.: Aromathérapie scientifiques en milieux de soins.
72. THOMAS A. L'utilisation des huiles essentielles chez le sportif [Sciences pharmaceutiques]. Lorraine; 2016.
73. he eucalyptus citronné anti-inflammatoire [Internet]. Crystal & Bien-être. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://crystal-bien-etre.com/articulations-et-os/he-eucalyptus-citronne-anti-inflammatoire-524.html>
74. Dalier B. L'aromathérapie chez le sportif: conseil et prise en charge à l'officine. *Sciences Pharm*. 2016;dumas-01411312:94.
75. Romarin. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Romarin&oldid=179492190>
76. Chan P-S, Caron JP, Orth MW. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on bovine cartilage explants under long-term culture conditions. *Am J Vet Res*. juill 2007;68(7):709-15.
77. Baillet O. Quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine? [Sciences pharmaceutiques]. [17/12/2012]: Angers;
78. Les meilleures thésières : notre sélection [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://deco.journaldesfemmes.fr/guide-amenagement-et-travaux/2112283-les-meilleures-theieres-notre-selection/>
79. Macérât huileux d'Arnica BIO : propriétés et utilisations - Aroma-Zone [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/macerat-huileux-arnica-bio-aroma-zone?page=library>
80. Combalot M. L'Immortelle d'Italie (*Helichrysum italicum*) et son huile essentielle [Sciences pharmaceutiques]. Grenoble; 2013.
81. Baume du tigre rouge utilisations, conseils et traitements [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.baume-du-tigre.fr/rouge/200-rouge.html>

82. Ice 3 Gel 100ml Chondro-aid Arkopharma - Easyparapharmacie [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.easyparapharmacie.com/chondro-aid-ice-3-gel-100ml.html>
83. vitasantis® Articool Boite de 28 comprimés [Internet]. Santis Pharma. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.santispharma.com/produit/vitasantis-articool-boite-de-28-comprimes/>
84. Chondro-Aid Arkoflex® Fort [Internet]. Arkopharma. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/chondro-aid-arkoflex-fort>
85. GCA 2700® • Laboratoires Santé Verte [Internet]. Laboratoires Santé Verte. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.sante-verte.com/fr/produits/gca-2700/>
86. Méthyl sulfonyle méthane (MSM) - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
87. CURCUMA BIO & GINGEMBRE BIO Naturactive | Naturactive [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/produits/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/curcuma-bio-gingembre-bio>
88. CURCUMA BIO et GINGEMBRE BIO [Internet]. Naturactive. 2020 [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/reponses-phyto-aroma/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/curcuma-bio-et-gingembre>
89. ARTICULATIONS [Internet]. Ysonut France. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ysonut.fr/produits/les-specifiques/articulations>